



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica e cirurgia de animais de companhia

Inês Carreira dos Santos

Orientador da UE: Prof.^a Doutora Sandra Branco

Orientador externo: Dr.^a Inês Ribeiro

Mestrado integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2018

Este relatório inclui as críticas e as sugestões feitas pelo júri



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica e cirurgia de animais de companhia

Inês Carreira dos Santos

Orientador da UE: Prof.^a Doutora Sandra Branco

Orientador externo: Dr.^a Inês Ribeiro

Mestrado integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2018

Este relatório inclui as críticas e as sugestões feitas pelo júri

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais, porque sem eles isto não seria possível. Pelo apoio que me deram para seguir o curso que escolhi. Obrigado por nunca terem desistido de mim e reconheço o esforço que fizeram para me proporcionarem uma estrutura que me permitisse alcançar os meus objetivos académicos. Um especial obrigado à minha mãe, não só por me ter apoiado, mas por me ter incentivado a candidatar-me para qualquer cidade que fosse preciso para seguir o curso que escolhi. Queria agradecer ao meu irmão por me ter perguntado o que era um podengo e por ter tomado conta dos pais enquanto eu não pude. À minha prima Joana e à minha avózinha que sempre se preocuparam em saber como estavam a correr as coisas em Évora, se eu estava a gostar e se eu era feliz, um muito obrigado. E a toda a minha família no geral por terem estado presentes durante este percurso.

Um obrigado gigante ao meu namorado, sem ele eu não estaria a terminar agora esta etapa tão importante da minha vida. Obrigado por nunca me teres deixado desistir, por me teres levantado sempre que eu caí, por me teres mostrado que eu tinha mais força em mim do que eu achava. Obrigado pelas horas que passaste ao meu lado, pelas noites que não dormiste a estudar comigo (já tens quase o curso de medicina veterinária também, não?) e por todas as outras coisas que fizeste por mim e para mim.

Obrigado aos amigos que Évora me deu, que viveram esta aventura comigo. Obrigado por me aturarem. Um muito obrigado ao Sousa, ao Tiago, ao Ruben, ao Miguel e especialmente às melhores colegas de casa de sempre. Bambi, Dani e Andreia, vocês são as irmãs mais velhas que nunca tive. Obrigado pelo apoio que me deram e pelos momentos fantásticos que vivemos juntas. Quero agradecer ainda ao meu companheiro de viagens preferido, David, pela companhia, pelas conversas e pela ajuda.

Um obrigado muito especial à Sofi e à Mariana, que foram as melhores colegas de estágio que eu podia ter tido. Obrigado pela ajuda, pela companhia e pelas gargalhadas.

Obrigado aos amigos do Cacém por terem estado presentes em momentos importantes durante este longo percurso. Obrigado à Mia, Magas, Bibi, Pat'z, Ritinha, Varela, Vasco e Mira.

Obrigado à Cláudia pela paciência e ajuda nesta última fase, passados 6 anos.

Quero também agradecer à minha orientadora interna, Professora Sandra Branco, pela paciência que teve comigo e pela ajuda.

À minha orientadora externa, D^a Inês Ribeiro, um grande obrigado por me ter aceite como orientanda. Obrigada pela ajuda, pela paciência, pela preocupação, pela amizade e pelo conhecimento transmitido

Quero ainda agradecer a toda a equipa da AZP. Obrigado por me terem recebido tão bem desde o primeiro dia e por me terem feito sentir parte de uma equipa de trabalho fantástica, profissional e divertida. Ir trabalhar para a AZP era sempre um prazer e uma satisfação.

Por último, mas não menos importante, obrigado à Sininho e à Cookie, que vão ser sempre os cães mais lindos deste mundo.

Resumo

Este relatório foi realizado no âmbito do estágio do MIMV da Universidade de Évora que decorreu no Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa. A primeira parte é relativa à casuística acompanhada durante o estágio. A área da clínica médica onde foram observadas mais ocorrências foi a gastroenterologia. A segunda parte aborda uma revisão bibliográfica do tema “hiperadrenocorticismismo canino” sendo complementada com um caso clínico que foi acompanhado durante o estágio.

O hiperadrenocorticismismo é provocado pela produção ou administração excessiva de glucocorticoides. Os sinais clínicos incluem polidipsia, poliúria, polifagia, alopecia simétrica bilateral, abdómen pendular e hepatomegalia. Esta síndrome pode ser iatrogénica ou espontânea. O diagnóstico é muito importante para diferenciar a causa de hiperadrenocorticismismo, que é essencial para o tratamento. Este pode ser cirúrgico ou médico, sendo que os fármacos mais utilizados são o trilostano e o mitotano.

Palavras-chave: hiperadrenocorticismismo canino, relatório de estágio, diagnóstico, trilostano, mitotano

Abstract – Clinic and surgery of small animals

This report was carried out as part of the curricular traineeship at the Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa. The first part is related to the clinical cases followed during the training. The area of the medical clinic where most occurrences were observed was gastroenterology. In the second part a bibliographic review is made of the theme "canine hyperadrenocorticism", complemented with a clinical case that was followed during the referred training.

Hyperadrenocorticism is caused by the excessive production or administration of glucocorticoids. The clinical signs include polydipsia, polyuria, polyphagia, symmetrical bilateral alopecia, pot-bellied appearance and hepatomegaly. This syndrome can be iatrogenic or spontaneous. Diagnosis is very important to differentiate a cause of hyperadrenocorticism, which is essential for treatment. The treatment can be surgical or medical, and the most used drugs are trilostane and mitotane.

Key-words: canine hyperadrenocorticism, internship report, diagnostic, trilostano, mitotane

Índice de conteúdos

Agradecimentos	iii
Resumo.....	iv
Abstract – Clinic and surgery of small animals	v
Índice de conteúdos.....	vi
Índice de gráficos.....	x
Índice de tabelas.....	xi
Índice de figuras.....	xiv
Lista de abreviaturas	xvi
Introdução	1
I. Relatório de estágio – casuística	1
1. Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa.....	1
2. Descrição das atividades desenvolvidas	2
3. Distribuição da casuística por espécie animal	2
4. Distribuição da casuística por área clínica.....	3
4.1. Medicina preventiva.....	3
4.1.1. Vacinação	4
4.1.2. Desparasitação	7
4.1.3. Identificação eletrónica	7
4.2. Clínica médica	8
4.2.1. Gastroenterologia e glândulas anexas	9
4.2.2. Nefrologia e urologia.....	12
4.2.3. Sistema músculo-esquelético	14
4.2.4. Doenças infetocontagiosas e parasitárias	16
4.2.5. Oncologia e lesões hiperplásicas	19
4.2.6. Dermatologia e alergologia	21
4.2.7. Oftalmologia.....	23
4.2.8. Teriogenologia e neonatologia	25
4.2.9. Pneumologia	26
4.2.10. Estomatologia	27
4.2.11. Neurologia.....	28
4.2.12. Cardiologia.....	29
4.2.13. Endocrinologia	31
4.2.14. Toxicologia.....	32
4.2.15. Hematologia e imunologia	35
4.3. Clínica cirúrgica	35
4.3.1. Cirurgia de tecidos moles	35
4.3.2. Outros procedimentos cirúrgicos	37

4.3.3. Cirurgia ortopédica.....	37
4.3.4. Outros procedimentos	38
4.4. Imagiologia	38
4.5. Meios de diagnóstico complementares laboratoriais	38
II. Monografia – O hiperadrenocorticismo canino.....	39
1. Introdução	39
2. Epidemiologia.....	39
3. Anatomia, histologia e fisiologia.....	40
3.1. Hipotálamo	40
3.2. Hipófise.....	41
3.2.1. Neurohipófise	41
3.2.2. Adenohipófise	42
3.3. Glândulas adrenais.....	43
3.3.1. Circulação sanguínea	43
3.3.2. Córtex adrenal	43
3.3.3. Medula adrenal	45
3.4. Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal	45
3.5. Regulação hormonal	46
3.6. Síntese e secreção de corticosteroides	47
3.7. Transporte, distribuição e metabolização dos glucocorticoides.....	49
3.8. Mecanismos de ação dos glucocorticoides.....	49
3.9. Retrocontrolo negativo	51
3.10. Mineralocorticoides.....	52
3.11. Androgénios	53
4. Etiologia e fisiopatologia	53
4.1. Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente (HAC-HD)	53
4.2. Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente (HAC–AD)	54
4.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico (HAC-Ia)	56
4.4. Outras potenciais causas de HAC	57
5. Anamnese e exame clínico: sinais clínicos.....	57
5.1. PU e PD.....	58
5.2. PF, abdómen pendular e aumento de peso.....	58
5.3. Hepatomegália	58
5.4. Letargia, atrofia muscular, fraqueza muscular e claudicação	58
5.5. Sinais dermatológicos	59
5.6. Anestro/atrofia testicular.....	61
5.7. Alterações respiratórias.....	62
5.8. Calcificação distrófica.....	62
6. Complicações e doenças concomitantes em cães com HAC	62

6.1. Hipertensão arterial	62
6.2. Hipotireoidismo	63
6.3. Diabetes <i>mellitus</i>	63
6.4. Hipercoagulabilidade e tromboembolismo pulmonar	64
6.5. Infecções do trato urinário (ITU) e urolitíase	64
6.6. Glomerulopatias	65
6.7. Alterações neurológicas	65
6.8. Alterações oftalmológicas	66
6.9. Alterações no metabolismo fosfocálcico	67
6.10. Outras complicações ou doenças concomitantes	67
7. Exames complementares de diagnóstico	68
7.1. Análises laboratoriais	68
7.1.1. Hemograma	68
7.1.2. Análises bioquímicas	69
7.1.3. Ionograma	70
7.1.4. Análise de urina	70
7.2. Imagiologia	71
7.2.1. Radiologia	71
7.2.2. Ecografia	72
7.2.3. Tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética (RM)	73
7.3. Testes funcionais endócrinos	75
7.3.1. Concentração de cortisol endógeno	76
7.3.2. Rácio cortisol/creatinina urinário (RC:CU)	77
7.3.3. Testes de estimulação com ACTH (Te-ACTH)	77
7.3.4. Teste de supressão com doses baixas de dexametasona (TSDBD)	78
7.3.5. Medição da 17-OH progesterona	80
7.3.6. Rácio cortisol/creatinina urinário combinado com teste de supressão com doses baixas de dexametasona (RC:CU/TSDBD)	81
7.3.7. Testes de supressão com doses altas de dexametasona (TSDAD)	81
7.3.8. Rácio cortisol/creatinina urinário combinado com teste de supressão com doses altas de dexametasona (RC:CU/TSDBD)	81
7.3.9. Medição da ACTHe	82
7.3.10. Outros testes	82
8. Tratamento	83
8.1. Tratamento médico	83
8.1.1. Trilostano	83
8.1.2. Mitotano, o.p'-DDD	87
8.1.2.1. Uso de mitotano para cães com HAC-HD	88
8.1.2.2. Uso do mitotano em cães com HAC-AD	89

8.1.3. Cetoconazol	90
8.1.4. Hidroclorido de selegilina (L-deprenyl)	90
8.1.5. Cabergolina.....	91
8.1.6. Ácido retinóico	91
8.1.7. Combinação de protocolos	91
8.1.8. Pasireotide (SOM 230)	92
8.1.9. Mifepristona	92
8.2. Tratamento cirúrgico.....	92
8.2.1. Hipofisectomia	92
8.2.2. Adrenalectomia	94
8.3. Radioterapia	95
9. Caso clínico: “Edgar”	97
9.1. Historial clínico	97
9.2. Análises laboratoriais	99
9.3. Ecografia abdominal.....	101
9.4. Ecocardiografia.....	102
9.5. Teste de supressão com doses baixas de dexametasona	103
9.6. Citologia.....	104
9.7. Tomografia axial computadorizada	104
9.8. Discussão do caso clínico	105
Conclusão	107
Bibliografia	108

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos casos por espécie animal (n= =1078).....	3
Gráfico 2 -Teste de supressão com doses baixas de dexametasona realizado no dia 17 de janeiro de 2017.....	103

Índice de tabelas

Tabela 1 - Distribuição da casuística por área clínica (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=1078).	3
Tabela 2 - Distribuição dos procedimentos realizados na área de medicina preventiva (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=223).	4
Tabela 3 - Distribuição da casuística pelas diferentes áreas de clínica (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=535).	9
Tabela 4 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de gastroenterologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=86).	10
Tabela 5 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de nefrologia e urologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=64).	12
Tabela 6 - Tabela para estadiamento da DRC (Adaptado da IRIS).....	14
Tabela 7 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área do sistema músculo-esquelético (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=60).	15
Tabela 8 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de doenças infetocontagiosas e parasitárias (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=51).	17
Tabela 9 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de oncologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=52).	20
Tabela 10 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de dermatologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=46).	22
Tabela 11 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de oftalmologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=36).	24
Tabela 12 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de oftalmologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=27).	25
Tabela 13 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de pneumologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=27).	26

Tabela 14 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de estomatologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=24).	27
Tabela 15 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de neurologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=19).	28
Tabela 16 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de cardiologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=18).	29
Tabela 17 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de neurologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=17).	31
Tabela 18 - Distribuição da casuística em relação às intoxicações observadas na área de toxicologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=9).	33
Tabela 19 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de hematologia e imunologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=4).	35
Tabela 20 - Distribuição da casuística pelas diferentes áreas de clínica cirúrgica (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=320).	35
Tabela 21 - Distribuição da casuística da cirurgia de tecidos moles em função dos procedimentos realizados (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=284).	36
Tabela 22 - Distribuição da casuística dos outros procedimentos cirúrgicos (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=21).	37
Tabela 23 - Distribuição da casuística dos outros procedimentos cirúrgicos (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=15).	37
Tabela 24 - Distribuição da casuística dos procedimentos realizados na área de imagiologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=378).	38
Tabela 25 – Medidas aconselhadas de acordo com a avaliação do animal após 10 a 14 dias de tratamento com trilostano. (Adaptada de DVP, 2015, Gallagher, 2014 e Ettinger, 2016).	86
Tabela 26 – Análises bioquímicas realizadas no dia 17.12.2016	99
Tabela 27- Análises bioquímicas realizadas no dia 18.1.2017	99
Tabela 28 – Hemograma realizado no dia 18.1.2017	100

Tabela 29 – Hemograma realizado no dia 24.1.2017	100
Tabela 30 – Urianálise realizada no dia 24.1.2017	101
Tabela 31 – Análises bioquímicas realizadas no dia 25.1.2017	101
Tabela 32 – Interpretação do TSDBD (baseado em Lane, 2010) ¹¹⁴	103

Índice de figuras

Figura 1 - Doença periodontal grave, gengivite e exposição da raiz do dente. (Fotografia gentilmente cedida pelo HVAZP, 2017).	28
Figura 2 - Lesão de necrose da extremidade distal da língua por contacto com a lagarta do pinheiro (<i>Thaumetopoea pityocampa</i>), devido a intoxicação pelo contacto com a taumatopoína. (Fotografia gentilmente cedida pelo HVAZP).	34
Figura 3 - Esquema ilustrativo das diferentes zonas das glândulas adrenais e a sua vascularização. (Adaptado de Koning & Liebich, 2004)	44
Figura 4- Esquema ilustrativo das diferentes vias de síntese dos esteroides. Legenda: SCC – enzima que cliva a cadeia principal de colesterol (Side Chain Clivage); 17 α - 17 α -hidroxilase; 3 β -HSD - 3 β hidroxisteroide desidrogenase; 21 – 21-hidroxilase; 11 β - 11 β -hidroxilase; ASE – enzima mitocondrial sintetizadora de aldosterona; 11 β -HSD - 11 β hidroxisteroide desidrogenase. (Adaptado de Klein,2013; Ramsey,2010; Kooistra et al, 2010; Sieber-Ruckstuhl et al, 2006)	48
Figura 5 - Esquema representativo do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Legenda: A- representação do funcionamento normal deste eixo; B – representação do funcionamento deste eixo em situações em que o animal tem HAC-HD; C - representação do funcionamento deste eixo quando o animal tem HAC-AD. $\uparrow\uparrow$ - significa produção excessiva; $\downarrow\downarrow$ - significa diminuição da produção; ●- indica a presença de neoplasia; as setas azuis e amarelas indicam o local de estimulação das hormonas; as setas verdes indicam o retrocontrolo negativo; X – indica a falha no efeito de retrocontrolo negativo. (Adaptado de Ettinger et al, 2016; Mooney & Peterson, 2012; Nelson, 2014).	56
Figura 6 – Caniche diagnosticado com HAC-HD com distensão abdominal, atrofia muscular, alopecia e pele fina (Imagem adaptada de Mooney, 2012).	59
Figura 7 -É possível observar a presença de comedões (seta branca) no mamilo e a presença de pele fina que permite a visualização de veias abdominais (setas pretas) (imagem adaptada de Mooney, 2012).	61
Figura 8 – Imagem ilustrativa de um voxel e do seu pixel correspondente. Apesar de um único voxel poder conter informação de diferentes tecidos com diferentes intensidades de sinal, o pixel apenas mostra uma média dessas intensidades de sinal. Tecidos com maior sinal vão aparecer como um pixel mais claro, enquanto, em tecidos em que o sinal é menor vão aparecer como um pixel mais escuro. (Imagem adaptada de Thrall, 2013)	74
Figura 9 - Efeitos da dexametasona no eixo hipófise-adrenal (Imagem adaptada de Nelson, 2014)	79
Figura 10 – Interpretação dos resultados de um TSDBD. Legenda: HD – Hiperadrenocorticism hipofiso-dependente, AD- Hiperadrenocorticism adrenal-dependente. (Adaptado de Mooney, 2012)	80

Figura 11 - Esquema ilustrativo das diferentes vias de síntese dos esteroides e dos locais onde o trilostano atua. Legenda: SCC – enzima que cliva a cadeia principal de colesterol (Side Chain Clivage); 17 α - 17 α -hidroxilase; 3 β -HSD - 3 β hidroxisteroide desidrogenase; 21 – 21-hidroxilase; 11 β - 11 β -hidroxilase; ASE - enzima mitocondrial sintetizadora de aldosterona; 11 β -HSD - 11 β hidroxisteroide desidrogenase; **X**- local da ação inibitória do trilostano **▲** -locais de outros possíveis efeitos do trilostano. (Adaptado de Klein, 2003; Ramsey, 2010; Kooistra et al, 2010)..... 84

Figura 12 - Imagem ecográfica do fígado do "Edgar" no dia 17 de janeiro de 2017. (Imagem gentilmente cedida pelo HVAZP). 102

Figura 13 - Imagens ecográficas da glândula adrenal esquerda (A) e da glândula adrenal direita (B) do “Edgar” no dia 17 de janeiro de 2017. (Imagens gentilmente cedidas pelo HVAZP). 102

Figura 14 – Secções de TAC do crânio do paciente num plano transversal. As imagens são de diferentes séries e é possível a visualização da massa hipofisária em todas as imagens. As imagens escolhidas permitem fazer uma comparação consoante a espessura do corte e consoante a utilização ou não utilização de contraste. **A** – Imagem com uma espessura de corte de 3,0mm sem contraste; **B** - Imagem com uma espessura de corte de 0,5mm sem contraste; **C** - Imagem com uma espessura de corte de 3,0mm com contraste; **D** - Imagem com uma espessura de corte de 0,5mm com contraste. As setas estão a apontar para a massa hipofisária. (Imagem gentilmente cedida pelo HVAZP). 105

Lista de abreviaturas

11 β -HSD - 11 β -hidroxisteróide desidrogenase

17-OH pregnenolona - 17-hidroxipregnenolona

17-OH progesterona - 17-hidroxipogesterona

ACTH - hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina

ACVIM –American College of Veterinary Internal Medicine (Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna)

ADH - arginina-vasopressina ou hormona antidiurética

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ALT - alanina aminotransferase

AZP – Associação Zoófila Portuguesa

CAV – Canine adenovirus (Adenovírus canino)

CDV – Canine distemper vírus (Vírus da esgana)

CID – Coagulação intravascular dissimulada

CPV-2 – Canine parvovirus type 2 (Parvovírus canino tipo 2)

CRH- corticotropin hormone releasing (hormona libertadora de corticotrofina)

DAPP – Dermatite alérgica à picada da pulga

DHEA - desidroepiandrostenediona

DRC – Doença renal crónica

DVP - Dechra Veterinary Products

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (Teste de imunoabsorção enzimático)

FAS cortico-induzida - isoenzima hepática induzida por corticosteroides

FAS - fosfatase alcalina sérica

FCV – Feline calicivirus (Calicivírus felino)

FHV-1 – Feline herpes virus type1 (Herpesvírus felino tipo 1)

FIV – Feline immunodeficiency virus (Vírus da imunodeficiência felina)

FPV – Feline panleukopenia vírus (Vírus da panleucopénia felina)

FSH - hormona folículo-estimulante

FeLV – Feline leukaemia virus (Vírus da leucemia felina)

Fi – frequência absoluta

Fip – frequência absoluta relativa por espécie

Fr - frequência relativa

GH - hormona de crescimento ou somatotropina

HAC - hiperadrenocorticismo

HAC-AD - hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

HAC-HD - hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

HAC-Ia - Hiperadrenocorticismo iatrogénico

HVAZP – Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa

IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

IFA – Indirect fluorescent antibody (imuno-fluorescência indireta)

IGF-1 - fator de crescimento semelhante à insulina 1

IRIS - International Renal Interest Society (Sociedade internacional com interesse no estudo do rim)

ITU - Infecções do Trato Urinário

IV – intravenosa

LDL – low density lipoproteins (lipoproteínas de baixa densidade)

LH - hormona luteinizante
MSH - hormona estimulante de melanócitos
OMV – Ordem dos médicos veterinários
OT - oxitocina
OVH – Ovariohisterectomia
PAAF- punção aspirativa por agulha fina
PAS – Pressão arterial sistémica
PCR – Polymerase Chain Reaction (Exame da proteína C reativa)
PD - polidipsia
PF - polifagia
PIF - Peritonite infecciosa felina
PIVKA – Proteins Induced by Vitamin K1 absence (Proteínas induzidas pela ausência de vitamina K1)
PNLVERAZ – Programa Nacional de Luta e Vigilância Epidemiológica da raiva Animal e outras Zoonoses
PO – per os
POMC - pró-opiomelanocortina
PRL - prolactina
PT – Prothrombin Time (tempo de protrombina)
PU - poliúria
Pit1 – Pituitary transcription factor 1 (fator de transcrição pituitário 1)
RC:CU - rácio cortisol/creatinina urinário
RCE - radiocirurgia estereotóxica
RM - Ressonância magnética
RP:CU - rácio proteína/creatinina urinário
RST - recetores de somatostatina
SARDS - síndrome da degeneração da retina adquirida súbita
SC – Subcutânea
SICAFE – Sistema de Identificação de Caninos e Felinos
SIRA -Sistema de Identificação e Registo de Dados
SNC – Sistema Nervoso Central

SOM 230 - Pasireotide
ST – steroidogenic enzymes (enzimas que participam na esteroidogénese)
STAR – steroidogenic acute regulatory protein (proteína aguda reguladora da esteroidogénese)
t0h – momento imediatamente antes da administração
t4h – quatro horas após a administração
t8h – oito horas após administração
T3 – triiodotironina
T4 – tiroxina
TA-pc's - tumores adrenocorticais caninos produtores de cortisol
TAC - Tomografia axial computadorizada
TA's - tumores adrenocorticais
TEP - tromboembolismo pulmonar
TLI -Trypsin-like immunoreactivity (imunoreatividade semelhante à da tripsina)
TRH - thyrotropin-releasing hormone (hormona libertadora da tirotropina)
TSH - tireotropina
Te-ACTH - teste de estimulação com ACTH
VGG – Vaccination Guidelines Group (Grupo de guidelines para vacinação)
WARF - Wisconsin Alumni Research Foundation (Fundação de pesquisa Wisconsin Alumni)
WSAVA - World Small Animal Veterinary Association (Associação mundial de veterinários de animais de companhia)
mRNA - ácido ribonucleico mensageiro
n – número total de casos
rACTH - recetores de ACTH
rácio P:B - relação existente entre a altura da hipófise e a área do encéfalo

Introdução

O presente relatório resulta das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora. Este estágio teve a duração de 6 meses e foi realizado na área de clínica e cirurgia de animais de companhia, no Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa (HVAZP), tendo decorrido de 3 de outubro de 2016 a 3 de abril de 2017, com a orientação interna da Professora Sandra Branco e orientação externa da Dr.^a Inês Ribeiro. A realização do estágio teve como objetivo a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de aulas do curso bem como a utilização dos mesmos no meio laboral.

Este relatório encontra-se dividido em duas partes: a primeira corresponde à descrição da casuística acompanhada durante o estágio. A segunda parte aborda o tema “Hiperadrenocorticismismo canino” com uma revisão bibliográfica e posterior discussão de um caso que foi seguido durante o estágio.

I. Relatório de estágio – casuística

1. Hospital Veterinário da Associação Zoófila Portuguesa

A Associação Zoófila Portuguesa (AZP) é uma instituição humanitária de interesse público de âmbito nacional. De modo a concretizar a sua missão procura promover a proteção de todos os animais, apoiando os seus responsáveis e também os associados que intervenham em sua defesa. Ao ser sócio da AZP está a contribuir de forma direta para o bem-estar e saúde dos animais, em especial dos mais vulneráveis.

A sua principal atividade é a prestação de cuidados de saúde através do funcionamento do HVAZP, garantindo o acesso a cuidados médico-veterinários para os animais dos sócios da Associação e também a qualquer pessoa que deseje a prestação de serviços médico-veterinários.

O estabelecimento de parcerias com associações que atuem no mesmo âmbito é uma das prioridades desta associação. Deste modo conseguem uma maior incidência na promoção dos direitos dos animais e na proteção dos animais em situação de risco agravado. Neste contexto têm como atividades: a esterilização/castração de animais errantes, a participação em ações de controlo de colónias, campanhas de adoção e prestação de cuidados de saúde a animais que se encontram desprotegidos.

O HVAZP tem à disposição dos seus clientes uma vasta equipa composta por mais de 30 profissionais, médicos veterinários, auxiliares clínicos, enfermeiros e administrativos que têm como objetivo proporcionar o melhor tratamento e atendimento possível a todos os animais e seus responsáveis. Oferece um serviço de atendimento permanente de 24 horas por dia, sendo o período de consultas de segunda-feira a sábado das 9h-20h, por marcação ou por ordem de chegada. Tem também um período de urgências das 20h-9h de segunda-feira a sábado, e aos domingos e feriados.

O HVAZP possui dois pisos. O 1º andar tem uma recepção com sala de espera, três consultórios gerais e um consultório para cuidados de enfermagem, uma sala de radiografia, uma sala de ecografia e um laboratório de análises. O piso de inferior tem um internamento para isolamento de cães e gatos com doenças infectocontagiosas, um internamento para gatos, um internamento para cães, uma sala para os animais que aguardam adoção, uma sala para animais em quarentena, uma sala de cirurgia, uma sala pré-cirúrgica e uma sala para esterilização do material. Na sala de quarentena eram colocados os gatos *outdoor*, gatos que habitavam em casas com mais de dois gatos, ou gatos em que o historial vacinal era desconhecido.

2. Descrição das atividades desenvolvidas

Como estagiária no HVAZP desenvolveram-se atividades num sistema rotativo, alternando entre internamento, consultas e clínica cirúrgica. Deste modo as atividades que foram sendo desenvolvidas tiveram como principal objetivo a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de aulas do curso, mas também a aquisição de novos conhecimentos. O bom ambiente de trabalho e espírito de equipa que foi presenciado durante o estágio permitiu desenvolver um pensamento crítico de raciocínio clínico em relação a qualquer atividade, bem como a consciência da necessidade constante de pesquisa.

Foram inúmeras as tarefas solicitadas à estagiária, entre as quais avaliação e tratamento de animais internados, preparação de animais para cirurgia, auxílio em cirurgia, auxílio na preparação do material para a cirurgia, preparação da anestesia, controlo da anestesia, auxílio nas consultas, assistência e/ou realização de exames complementares de diagnóstico como radiografia, ecografia, análises laboratoriais e eletrocardiograma.

A elevada casuística observada e acompanhada no HVAZP possibilitou à estagiária consolidar informação sobre diversos casos. De modo a facilitar a sua análise, os dados serão divididos pelas áreas de medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica e outros procedimentos que foram assistidos ou realizados.

De modo a simplificar a análise da casuística, os dados foram divididos por áreas, e serão apresentados em tabelas, encontrando-se organizadas de forma decrescente de representatividade. Estas tabelas encontram-se divididas por frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi), frequência relativa (Fr (%)) e número total de casos observados por área (n).

3. Distribuição da casuística por espécie animal

Os 1078 casos que foram acompanhados durante o estágio foram divididos por espécie animal, sendo que no gráfico 1 se encontra expressa a sua representatividade.

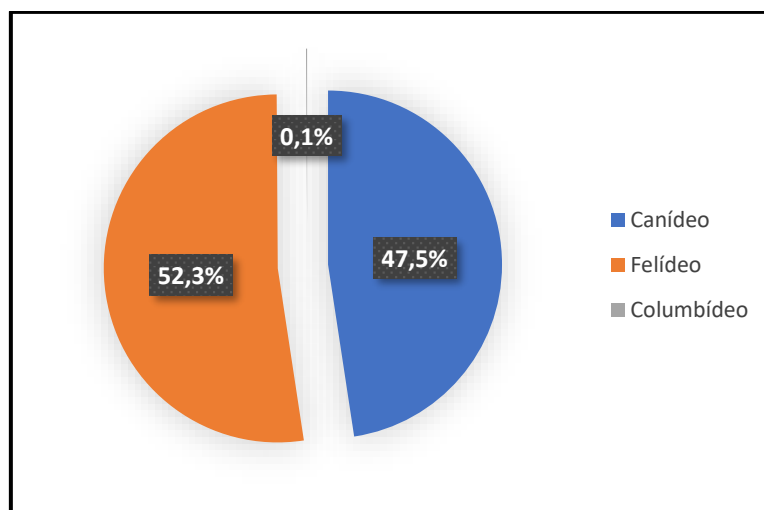


Gráfico 1 - Distribuição dos casos por espécie animal (n= 1078).

4. Distribuição da casuística por área clínica

Ao longo deste relatório os números apresentados são referentes à casuística e não aos diferentes animais, ou seja, o mesmo animal pode ter sido contabilizado mais do que uma vez pois pode ter sido alvo de mais do que um procedimento ou ter mais do que uma doença. Como apresentado na Tabela 1, a clínica médica foi a área com maior representatividade, com 49,6% (535 casos), seguida da clínica cirúrgica com 29,7% (320 casos) e por último a medicina preventiva com 20,7% (223 casos).

Tabela 1 - Distribuição da casuística por área clínica (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=1078).

Área	Fip Canídeo	Fip Felídeo	Fip Columbídeo	Fi	Fr (%)
Clínica médica	264	271	-	535	49,6
Clínica cirúrgica	99	220	1	320	29,7
Medicina preventiva	150	73	-	223	20,7
TOTAL	513	564	1	1078	100

4.1. Medicina preventiva

Como demonstra a Tabela 2, a vacinação foi o procedimento mais realizado com 50,7% (113 casos), seguida da desparasitação com 37,7% (84 casos) e da identificação eletrónica com 10,8% (24 casos).

A medicina preventiva inclui vários procedimentos que são uma parte muito importante na prática veterinária uma vez que ajudam na prevenção e controlo de certas doenças e zoonoses que poderiam ter um grande impacto na saúde pública e animal.

Tabela 2 - Distribuição dos procedimentos realizados na área de medicina preventiva (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=223).

Medicina preventiva	Fip Canídeo	Fip Felídeo	Fi	Fr (%)
Vacinação	79	34	113	50,7
Desparasitação	53	31	84	37,7
Identificação eletrónica	17	7	24	10,8
Passaporte	1	1	2	0,9
TOTAL	150	73	223	100

4.1.1. Vacinação

A *Vaccination Guidelines Group* (VGG), da *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) divide as vacinas em *core* (recomendadas), *non-core* (opcionais) e não recomendadas. As vacinas *core* são aquelas que todos os cães e gatos, independentemente das circunstâncias e localização geográfica, devem receber, uma vez que protegem os animais contra doenças infecciosas com significado mundial. As vacinas *non-core* são as que se devem administrar apenas a animais cuja localização geográfica, ambiente ou local onde habitam constitua um risco de contraírem determinadas infeções. As vacinas não recomendadas são as que não têm evidências científicas suficientes que justifiquem o seu uso.¹

Vacinas *core* para os cães são as que protegem contra a esgana (*canine distemper virus* – CDV), o adenovírus canino (*canine adenovirus* – CAV) e o parvovírus canino tipo 2 (*canine parvovirus type 2* – CPV-2). Vacinas *core* para os gatos são as que protegem contra o parvovírus felino (*feline panleukopenia virus* – FPV), o calicivírus felino (*feline calicivirus* – FCV) e o hespervírus felino tipo 1 (*feline hespervirus type 1* – FHV-1).¹

O VGG recomenda ainda que em áreas onde o vírus da raiva seja endémico, a vacinação contra este agente deve ser considerada como uma vacina *core* tanto em cães como em gatos, mesmo que não exista nenhuma obrigação legal para tal.¹ Em Portugal, segundo o Decreto-Lei nº 314/2003, que aprova o Programa Nacional de Luta e Vigilância Epidemiológica da Raiva Animal e Outras Zoonoses (PNLVERAZ), a vacinação antirrábica é neste momento considerada obrigatória para cães com idade superior a 3 meses. Sendo a única vacina considerada obrigatória.² Esta vacina só pode ser administrada após o animal estar identificado eletronicamente. Para gatos e outras espécies sensíveis é realizada a título voluntário.^{2,3}

A natureza das vacinas pode ser classificada como infecciosa ou não-infecciosa. As vacinas infecciosas contêm organismos atenuados de modo a reduzir a sua virulência, mas os organismos encontram-se íntegros e viáveis de modo a induzirem uma resposta imunitária com um baixo nível de infeção. Estas vacinas geralmente têm um poder imunológico superior aos das vacinas não-infecciosas, especialmente se administradas por certas vias –como as administradas em zonas de mucosa, tendo uma resposta imunitária bastante superior. As vacinas não-infecciosas, também conhecidas como mortas ou inativadas, contêm um vírus ou organismo

inativado, mas antigenicamente intacto, antígenos naturais ou sintéticos, ou porções de ácido desoxirribonucleico (ADN) que podem codificar esses mesmos antígenos. Estas vacinas necessitam de um adjuvante para aumentar a sua potência e normalmente requerem reforços para induzir proteção.¹

A maioria dos animais recém-nascidos encontra-se protegido para a maior parte dos agentes infecciosos nas primeiras semanas de vida devido à ingestão do colostro que contém anticorpos maternos, conferindo-lhes assim imunidade passiva. Os anticorpos maternos começam a perder o seu efeito protetor entre as oito e as doze semanas, altura em que se deve vacinar os animais (conferindo-lhes imunidade ativa). A recomendação do VGG para se iniciar as vacinações *core* é entre as seis e as oito semanas, fazendo-se um reforço a cada duas a quatro semanas sendo que o último reforço deve ser administrado às 16 semanas ou mais. Portanto, o número de vacinações iniciais vai ser determinado pela idade a que teve início a vacinação e o intervalo entre reforços que foi realizado.¹

Recomenda-se que o animal só venha ao exterior e contate com outros animais após a sua imunização estar completa. Em contrapartida, o período de socialização em cães e gatos ocorre entre a oitava e a décima segunda semana, motivo pelo qual devemos tentar encontrar um compromisso que permita aos animais socializar com outros, apesar da sua imunização ainda não estar completa, de modo a haver um bom desenvolvimento comportamental. Devemos possibilitar a socialização dos animais com outros que estejam saudáveis e vacinados e em ambientes controlados.¹

O protocolo de vacinação recomendado no HVAZP em cães inicia-se entre as seis e as oito semanas com uma vacina bivalente que confere imunidade para infeções provocadas pelo vírus da esgana e da parvovirose. Cerca de três a quatro semanas depois é administrada uma associação entre uma vacina tetravalente com outra que confere imunidade para quatro serovariedades da *Leptospira interrogans*. Do mesmo modo, três a quatro semanas depois faz-se outra imunização, tendo sempre o cuidado de terminar este protocolo à 16ª semana ou mais tarde, mesmo que para tal seja necessária uma terceira imunização com esta vacina. A vacina tetravalente protege contra o vírus da esgana, o vírus da hepatite infecciosa canina tipo 1 e 2, o vírus da parvovirose canina e o vírus da parainfluenza canina (que é um dos agentes da laringotraqueíte infecciosa canina, conhecida comumente por tosse do canil). As quatro serovariedades de que a vacina contra a Leptospirose protege são a *icterohaemorrhagiae*, *canicola*, *grippotyphosa* e *australis*. Apesar desta vacina não ser considerada *core* pela WSAVA é administrada em Portugal devido ao elevado número de casos de leptospirose existentes. O reforço da vacina tetravalente associado com a vacina contra a leptospirose é feito de 12 em 12 meses.

Como vacinas *non-core* que são frequentemente realizadas no HVAZP utilizou-se a vacina que protege contra a leishmaniose e a vacina que protege contra a tosse do canil. Já existem duas opções de vacinação para a proteção da infeção por leishmaniose: A CaniLeish pode ser realizada a partir dos seis meses de idade, após o animal fazer um teste rápido da leish-

maniose, que tem de ser negativo. Esta vacina é constituída por três inoculações separadas por três semanas e posteriormente reforços anuais.⁴ A LetiFend® é uma vacina bastante mais recente cuja principal diferença é ser formada por uma proteína recombinante construída a partir da união de cinco fragmentos de quatro proteínas do parasita *Leishmania infantum* com capacidade antigénica, estimulando o sistema imunitário do cão sem ser necessária a presença de adjuvantes, tornando-a deste modo uma vacina mais segura e com menos efeitos secundários. Esta vacina pode ser administrada a qualquer cão a partir dos seis meses de idade e é apenas necessária uma inoculação com os posteriores reforços anuais.⁵ Também é aconselhada a vacina que protege contra a tosse do canil para a qual se podem utilizar dois protocolos, com vacinas distintas: num deles há duas inoculações injetáveis separadas por três a quatro semanas, enquanto que no outro faz-se uma administração por via nasal, sendo que a imunização pode ser feita com uma dose única.

Em gatos, o protocolo de vacinação no HVAZP também é iniciado entre as seis e as oito semanas com uma vacina multivalente que protege contra herpesvírus, calicivírus e parvovírus felino, realizando-se o reforço após três a quatro semanas. A vacina contra o vírus da leucemia felina (FeLV) é uma vacina *non-core* e a sua administração deve ter em consideração o estilo de vida do animal e o risco de infeção do mesmo. Esta vacina encontra-se indicada para gatos que tenham acesso ao exterior ou contato com gatos com acesso ao exterior, desde que o mesmo revele ser serologicamente negativo para o vírus. A sua administração consiste em duas inoculações separadas por três a quatro semanas, em animais com idade superior a oito semanas, com reforços anuais.

No caso de animais com mais de 16 semanas é realizada uma vacina multivalente com um reforço passado três a quatro semanas. Um animal adulto em que a primovacinação tenha sido corretamente efetuada, mas que mais tarde não tenha sido regularmente vacinado, só necessita de uma dose da vacina, de modo a estimular a sua imunidade. Porém, um animal adulto que não tenha tido uma primovacinação correta ou que o seu historial vacinal não seja conhecido, para além de ser administrada uma dose da vacina é necessário um reforço da mesma após três a quatro semanas.

Uma vez que as vacinas direcionadas a felinos têm estado associadas à ocorrência de sarcoma felino pós-vacinal, a VGG sugere que devem ser seguidos os seguintes princípios: 1) qualquer risco de ocorrência de sarcoma felino pós-vacinal é compensado pelo benefício da proteção conferida pela vacina. As estimativas atuais de prevalência são de um em cada 5 000 a 12 500 gatos vacinados; 2) sempre que possível administrar vacinas sem adjuvantes; 3) vacinas (principalmente com adjuvantes) ou outros injetáveis não devem ser administradas na região interescapular; 4) Vacinas (principalmente com adjuvantes) ou outros injetáveis, devem ser administrados noutros locais de modo subcutâneo (SC) (e não intramuscular (IM)). Deve ser escolhida uma zona que seja fácil no caso de ser necessário uma ressecção cirúrgica e segura para o veterinário; 5) As vacinas devem ser administradas em sítios diferentes em cada ocasião.¹

4.1.2. Desparasitação

A desparasitação é uma prática muito importante uma vez que protege os animais de várias parasitoses que poderiam ter um grande impacto para a saúde pública.

No que diz respeito à desparasitação interna, no HVAZP, os princípios ativos mais usados são a associação de milbemicina oxima com praziquantel (Milbemax® e Milpro®). Existem outras alternativas como a associação de praziquantel, embonato de pirantel e febantel (Endogard®), fenbendazol (Panacur®) e praziquantel e emodepside (Profender®). Esta deve ser iniciada aos 15 dias de vida do animal e repetida de 15 em 15 dias até aos três meses de idade, passando a ser uma vez por mês até aos seis meses de idade. A partir dos seis meses é feita de quatro em quatro meses, tanto em cães como em gatos. Em famílias com crianças, grávidas, idosos ou pessoas com sistema imunitário deprimido a desparasitação interna deve ser realizada de três em três meses.

Em relação à desparasitação externa, são aconselhados diversos princípios ativos com diferentes apresentações, no que diz respeito aos cães. Nomeadamente sob a forma de coleira a deltametrina (Scalibor®), com propriedades repelentes (anti-alimentação do vetor), protegendo o cão contra flebótomos (agente transmissor da leishmaniose) durante 6 meses e contra carraças e mosquitos (*Culex pipens*) durante seis meses. Existe também a associação de flumetrina e imidacloprida (Seresto®). Sob a forma de comprimidos existe o fluralaner (Bravecto®), que é administrado sob a forma de um comprimido que oferece proteção contra pulgas e ácaros durante 12 semanas. Também sob a forma de comprimidos o spinosade (Comfortis®). Sob a forma de *spot-on* a selamectina (Stronghold®) contra pulgas e ácaros, e uma associação de fipronil e permetrina (Effitix®), que confere proteção contra pulgas, carraças, flebótomos e mosquitos durante quatro semanas. Em gatos é comum o uso de indoxacarb (Activyl®) cuja apresentação é em *spot-on* ou selamectina (Stronghold®) também na forma de *spot-on*. A recomendação dos diferentes desparasitantes tem em conta a espécie, a idade do animal, o ambiente onde este reside a maior parte do tempo, quais os parasitas que pretendem ser eliminados e qual o tempo de duração do produto que se pretende. É muito importante ter também em consideração se o animal já teve alguma alergia a algum desparasitante. Outros fatores que influenciam a escolha do produto são também a preferência do dono e a disponibilidade económica deste.

4.1.3. Identificação eletrónica

A identificação eletrónica tornou-se obrigatória desde um de julho de 2004 pelo Decreto-Lei nº313/2003, de 17 de dezembro, para cães perigosos ou potencialmente perigosos, cães usados em ato venatório, cães em exposição, para fins comerciais ou lucrativos, em estabelecimentos de venda, locais de criação, feiras e concursos, provas funcionais, publicidade ou fins similares, sendo que a partir de um de julho de 2008 tornou-se ainda obrigatório para todos os cães nascidos após esta data.⁶ Esta identificação não é obrigatória em gatos, sendo que foram

feitas apenas sete aplicações no HVAZP. Em cães realizaram-se 17 aplicações durante o estágio.

Existem duas bases de dados onde os animais podem estar registados e cujo objetivo é permitir a identificação dos donos de animais perdidos. Existe o Sistema de Identificação de Caninos e Felinos (SICAFE) que foi criado pelo Decreto-Lei nº 313/2003, de 17 de dezembro, que estabelece as exigências em termos de identificação eletrónica de cães e gatos, como animais de companhia, e o seu registo numa base de dados nacional. Esta base de dados eletrónica encontra-se hospedada no site da Direcção-Geral de Veterinária e está disponível para consulta de todos os Médicos Veterinários.⁶ Existe ainda o Sistema de Identificação e Registo de Dados (SIRA), que é uma base de dados criada com o mesmo intuito que a anterior, mas pelo sindicato dos Médicos Veterinários.

Após a colocação do microchip na face lateral esquerda do pescoço é possível ler o código com o leitor eletrónico próprio. O Médico Veterinário responsável pelo procedimento insere o código do mesmo na base de dados nacional (SIRA), onde constará a identificação do animal, do proprietário e do médico veterinário. O dono do animal tem de se dirigir à sua Junta de Freguesia para registar o seu animal no SICAFE. Estas duas bases de dados funcionam de forma independente, mas tem vindo a haver um esforço por parte da Ordem dos Médicos Veterinários (OMV) para que haja uma articulação entre ambas as bases de dados.

4.2. Clínica médica

Os casos observados em clínica médica foram divididos em 15 áreas apresentadas por ordem decrescente de representatividade conforme é demonstrado na tabela 3. Serão abordadas pela mesma ordem individualmente, sendo que 13 destas áreas médicas serão acompanhadas por uma breve revisão bibliográfica, a maioria, sobre a doença mais frequentemente observada na respetiva área. No entanto, em duas áreas da clínica médica isto não se verifica. Em gastroenterologia o tema abordado é a pancreatite, por escolha da estagiária. Em dermatologia e alergologia o tema escolhido pela estagiária foi a dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP) pela maior relevância que esta afeição tem em relação à mais frequentemente observada nesta área clínica, que foram as lesões cutâneas.

A gastroenterologia e glândulas anexas foi a área médica com maior representatividade com 16,1% (86 casos), seguida pela nefrologia e urologia com 12% (64 casos) e pelo sistema músculo-esquelético com 11,2% (60 casos), como é possível observar na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição da casuística pelas diferentes áreas de clínica (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=535).

Áreas da Clínica Médica	Fip Canídeo	Fip Felídeo	Fi	Fr (%)
Gastroenterologia e glândulas anexas	47	39	86	16,1
Nefrologia e urologia	6	58	64	12,0
Sistema músculo-esquelético	32	28	60	11,2
Doenças infectocontagiosas e parasitárias	18	33	51	9,5
Oncologia e lesões hiperplásicas	35	17	52	9,7
Dermatologia e alergologia	29	17	46	8,6
Oftalmologia	19	12	31	5,8
Teriogenologia e neonatologia	13	14	27	5,0
Pneumologia	12	15	27	5,0
Estomatologia	6	18	24	4,5
Neurologia	15	4	19	3,6
Cardiologia	15	3	18	3,4
Endocrinologia	10	7	17	3,2
Toxicologia	5	4	9	1,7
Hematologia e imunologia	2	2	4	0,7
TOTAL	264	271	535	100,0

4.2.1. Gastroenterologia e glândulas anexas

Na Tabela 4 é possível observar os casos acompanhados no âmbito da gastroenterologia. A patologia mais frequente foi a gastroenterite com uma representatividade de 46,5% (40 casos), sendo que nos canídeos a causa mais comum foi por indiscrição alimentar (15 casos) e nos felídeos foi por ingestão de corpo estranho (sete casos). De seguida a pancreatite com 11,6% (10 casos) e a lipidose hepática com 10,5% (nove casos), que só se verificou em gatos.

Tabela 4 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de gastroenterologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=86).

Afeção clínica	Tipo	Fip Caní-deos	Fip Felí-deos	Fi	Fr (%)
Gastroenterite	Indiscrição alimentar	15	1	16	18,6
	Ingestão de corpo estranho	4	7	11	12,8
	Inespecífica aguda	9	-	9	10,5
	Estupefacientes	1	-	1	1,2
	Hemorragica	1	-	1	1,2
	Inespecífica crônica	1	-	1	1,2
	Parasitismo	-	1	1	1,2
	TOTAL	31	9	40	46,5
Pancreatite		3	7	10	11,6
Lipidose hepática		-	9	9	10,5
Gastrite	Inespecífica aguda	1	2	3	3,5
	Folicular	-	1	1	1,2
	<i>Helicobacter</i> spp.	1	-	1	1,2
	Indiscrição alimentar	1	-	1	1,2
	Ingestão de corpo estranho	1	-	1	1,2
	Supurativa	1	-	1	1,2
	TOTAL	5	3	8	9,3
Fecaloma		-	5	5	5,8
Megaesófago		3	-	3	3,5
Mucocele		3	-	3	3,5
Doença inflamatória intestinal crônica (<i>inflammatory bowel disease</i> (IBD))		1	1	2	2,3
Colangiohepatite		-	1	1	1,2
Colangiohepatite/ enterite/ pancreatite		-	1	1	1,2
Colecistite		-	1	1	1,2
Contusão hepática		-	1	1	1,2
Insuficiência pancreática exócrina		-	1	1	1,2
Desbiose intestinal		1	-	1	1,2
TOTAL		47	39	86	100

A pancreatite é uma doença inflamatória do pâncreas, sendo a doença mais comum do pâncreas exócrino em cães e gatos. A pancreatite pode ser classificada como aguda ou crônica, sendo que a diferença é histopatológica e não necessariamente clínica.^{7,8} O diagnóstico clínico pode ser bastante complicado, estimando-se que a pancreatite é uma patologia subdiagnosticada.⁸

A maioria dos casos de pancreatite é considerada idiopática.⁷ No entanto existem algumas condições patológicas que foram associadas como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite em cães, como a obesidade, certas endocrinopatias (como hiperadrenocorticismismo, hipotireoidismo e diabetes *mellitus*), a administração de certas drogas e toxinas, infecções e trauma. A hipertrigliceridemia, em *Schnauzers* miniatura é um fator de risco

para pancreatite. As indiscrições alimentares e realização de cirurgia prévia também são fatores de risco.^{7,8} Cães e gatos de qualquer idade, raça ou sexo podem desenvolver pancreatite, sendo que animais mais velhos parecem ser mais propensos a desenvolver pancreatite crônica.⁸

Em cães os sinais clínicos mais típicos que se podem observar são anorexia, fraqueza, vômitos, diarreia, dor abdominal, desidratação, icterícia, febre ou hipotermia, diátese hemorrágica ou ascite. Outros sinais clínicos podem ser observados na existência de outras doenças concomitantes, como poliúria (PU) e/ou polidipsia (PD) em animais com diabetes *mellitus*. Em gatos os sinais clínicos mais frequentes não indicam especificamente doença gastrointestinal e incluem anorexia e letargia. Vômitos, perda de peso e diarreia são muito menos frequentes em gatos. Os sinais clínicos que podem ser encontrados durante o exame clínico são desidratação, palidez, icterícia, taquipneia e/ou dispneia, hipotermia ou febre, taquicardia, sinais de dor abdominal (que pode passar despercebida) e uma massa abdominal palpável. Tanto em cães como em gatos com pancreatite grave podem ocorrer coagulação intravascular disseminada (CID), tromboembolismo pulmonar, choque cardiovascular e falência de vários órgãos.^{8,9}

As análises bioquímicas, hemograma e urianálise são úteis para o diagnóstico ou exclusão de outras doenças, contribuindo com informações sobre o estado geral do paciente.^{8,9} O exame histopatológico é considerado o *gold standard* para o diagnóstico e classificação de pancreatite em termos de especificidade, mas é pouco sensível. Estudos recentes mostraram que a pancreatite pode ser muito localizada.^{8,9,10} Por isso, a falta de evidências de inflamação pancreática ou necrose, não exclui necessariamente a presença de pancreatite. Na prática clínica, a combinação de uma avaliação da história do animal, a determinação da concentração de *pancreatic lipase immunoreactivity* (PLI) e a ecografia abdominal, juntamente com a citologia ou histopatologia do pâncreas quando indicado ou possível, é considerado ser o método mais prático e fidedigno de um diagnóstico correto de pancreatite.⁹ A radiografia abdominal pode ser uma ferramenta de diagnóstico útil para excluir outras doenças, que podem apresentar sinais clínicos semelhantes aos da pancreatite.^{8,9}

Como abordagem terapêutica deve haver um esforço para identificar e eliminar a causa de pancreatite ou fatores predisponentes que possam existir. Uma vez que a pancreatite tanto em cães como em gatos é maioritariamente idiopática, o tratamento é sintomático. A alimentação deve ser parenteral no caso dos animais estarem a comer e sem vômitos, ou enteral no caso dos animais não ingerirem alimentos por si, ou se se apresentarem com vômitos.^{8,11,12} Em relação à alimentação enteral, deverá ser colocado um tubo nasogástrico, ou um tubo de esofagostomia ou de gastrotomia.¹² Deve ser realizada fluidoterapia (SC ou IV dependendo da gravidade da desidratação do animal) de modo a repor o equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base derivado pelo vômito e diarreia.^{8,11,12} As transfusões de sangue ou de derivados do sangue, como plasma fresco ou congelado, apesar de conterem inibidores das enzimas pancreáticas e fatores de coagulação e de anticoagulação não existem estudos conclusivos em cães e gatos que comprovem que o seu uso é benéfico para o animal.^{8,11} De modo a promover um

controle da dor é muito importante o uso de analgésicos.⁸ Para os animais que se apresentem a vomitar ou nauseados deve ser administrado um anti-emético.^{8,12} O maropitant é o antiemético de eleição devido a sua eficácia para prevenir e tratar as diferentes causas de vômito.^{8,13} Estando também indicado o uso de dolasetron ou ondasetron. O uso de antibióticos de modo profilático é controverso, não havendo estudos conclusivos sobre o assunto, estes são recomendados em situações em que a infecção foi identificada (ex: pneumonia por aspiração) ou é fortemente suspeita.⁸

4.2.2. Nefrologia e urologia

Nesta área da clínica médica o número de felídeos observados foi muito superior ao dos canídeos, como podemos observar na Tabela 5. A patologia mais frequente foi a doença renal crônica com 45,3% (29 casos), tendo sido muito mais comum em gatos. De seguida a urolitíase com 21,9% (14 casos) e a cistite idiopática felina com 10,9% (sete casos).

Tabela 5 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de nefrologia e urologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=64).

Afeção clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Doença renal crônica	4	25	29	45,3
Urolitíase	1	13	14	21,9
Cistite idiopática felina	-	7	7	10,9
Doença do trato urinário inferior felino (<i>Feline low urinary tract disease</i> (FLUTD))	-	3	3	4,7
Glomerulonefrite	-	3	3	4,7
Insuficiência renal aguda	-	3	3	4,7
Cistite	-	2	2	3,1
Hidronefrose	-	1	1	1,6
Obstrução urinária	-	1	1	1,6
Uroabdómen	1	-	1	1,6
TOTAL	6	58	64	100

A doença renal crônica (DRC) é uma das doenças mais comuns em gatos geriátricos. Em cães ocorre com menos frequência, mas manifesta-se tanto em pacientes geriátricos como em pacientes juvenis (DRC congénita). Não existem estudos conclusivos que identifiquem uma raça de gatos com maior predisposição, mas existem relatórios que mostram maior frequência em *Maine Coon*, Abissínio, Siamês, *Russian Blue*, Birmanês e *Ragdoll*.¹⁴

Como fatores de risco é possível salientar a idade, episódios anteriores de insuficiência renal aguda (incluindo exposição a substâncias nefrotóxicas, doenças obstrutivas ou infeções), e predisposição de raça/familiar.¹⁴ As causas de DRC podem ser inflamatórias ou infecciosas (como pielonefrite ou nefrite piogranulomatosa causada por peritonite infecciosa felina (PIF)), ou

devidas a neoplasias, amiloidose, episódios prévios de insuficiência renal aguda, doenças congénitas ou hereditárias (como hipoplasia renal e rim poliquístico).¹⁵

A DRC é uma doença com uma evolução progressiva, motivo pelo qual os sinais clínicos podem passar despercebidos no início. Isto deve-se a um processo de habituação do organismo. A PD é um dos mecanismos compensatórios que ocorre inicialmente. Outros sinais clínicos são a PU, a perda de peso, baixa condição corporal, desidratação, letargia. Os vômitos são mais frequentes em cães do que em gatos. O aparecimento de diarreia é pouco comum e é um achado já tardio de urémia em cães. Podem ainda ser observadas úlceras orais em cães. Na DRC também é possível observar azotémia, hiperfosfatemia, diminuição na capacidade de concentrar urina, acidose metabólica, anemia não regenerativa e proteinúria. A proteinúria pode ser um indicador de uma progressão mais rápida da doença renal, correspondendo a um pior prognóstico. Em termos radiológicos, os rins encontram-se geralmente pequenos e irregulares, no entanto o fato de terem um tamanho normal ou aumentado não elimina a hipótese de estarmos perante um caso de DRC. Numa ecografia, pode-se observar um aumento de ecogenicidade do tecido renal com perda de distinção corticomedular, quando a ecogenicidade da medula aumenta e fica com uma ecogenicidade similar à zona cortical. Achados ecográficos normais não excluem a possibilidade de ser DRC. O diagnóstico é baseado na história clínica, exame físico, exames laboratoriais e exames complementares.¹⁵

Na DRC chegar ao diagnóstico não é suficiente, é necessário fazer o estadiamento e subestadiamento regular da doença de modo a podermos monitorizar a evolução da perda de função renal. Este estadiamento permitirá também atingir a melhor abordagem terapêutica e monitorização do paciente. Com este objetivo, a *Internacional Renal Interest Society* (IRIS) criou *guidelines* internacionalmente aceites, que estão em constante renovação. Estas *guidelines* devem ser aplicadas em doentes renais crónicos, estáveis, hidratados e em jejum. O estadiamento segundo a IRIS tem como base a avaliação da concentração sérica de creatinina, avaliada em pelo menos dois momentos diferentes (preferencialmente durante algumas semanas).¹⁶ Na Tabela 6 é possível observar os valores de creatinina para cada estágio. O subestadiamento é através do rácio proteinúria/creatinúria (RP:CU) e da pressão arterial sistémica. Em relação à medição do RP:CU, este deve ser medido em todos os casos, desde que não haja evidências de inflamações ou hemorragia no trato urinário, e que a medição de proteínas plasmáticas tenha excluído disproteinémias. Para o subestadiamento devem ser realizadas várias medições da pressão arterial sistémica (PAS) (preferencialmente em diferentes consultas), sendo que os pacientes devem ser habituados às condições de medição da PAS. No entanto, valores medidos em diferentes momentos separados por pelo menos duas horas são aceitáveis.¹⁶

Tabela 6 - Tabela para estadiamento da DRC (Adaptado da IRIS)

Estádio	Creatinina sérica (mg/dl)		Comentários
	Cães	Gatos	
1	<1.4	<1.6	Sem azotemia. Alguma alteração renal está presente (como por exemplo, inadequada capacidade de concentração de urina, palpação renal alterada ou achados imagiológicos renais, proteinúria de origem renal, evidência de lesões nos resultados de biópsias, aumento de concentrações séricas de creatinina em amostras colhidas em série)
2	1.4 – 2.0	1.6 – 2.0	Leve azotemia. (O limite inferior do intervalo está entre os valores de referência para muitos laboratórios, mas a insensibilidade para a medição da concentração sérica de creatinina como teste de rastreio, significa que animais com os valores de creatinina perto do limite superior de referência geralmente apresentam falha na excreção renal.) Os sinais clínicos normalmente são leves ou ausentes.
3	2.1 – 5.0	2.9 – 5.0	Azotemia moderada. Muitos sinais clínicos não-renais podem estar presentes.
4	>5.0	>5.0	Risco aumentado de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas.

A IRIS também publicou *guidelines* para o tratamento da DRC, disponibilizando um documento para o tratamento de cães e outro para o tratamento de gatos, sendo que os tratamentos em ambas as espécies são muito semelhantes, excetuando o uso de alguns fármacos.¹⁶

Surgiu recentemente um possível marcador, a dimetilarginina simétrica (*Symmetric dimethylarginine* (SDMA)) que é mais sensível que a medição de creatinina. A IRIS já disponibiliza intervalos de referência para o uso da SDMA.¹⁶

4.2.3. Sistema músculo-esquelético

Tal como podemos ver na Tabela 7 a fratura foi o acontecimento mais frequente nesta área clínica, com 46,7% (28 casos), tendo sido a maioria observada em gatos. Segue-se a claudicação sem causa determinada com 13,3% (oito casos) e laceração muscular com 6,7% (quatro casos).

Tabela 7 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área do sistema músculo-esquelético (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=60).

Afeção clínica	Tipo	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Fratura	Fémur	3	4	7	11,7
	Bacia	1	5	6	10,0
	Rádio e ulna	-	2	2	3,3
	Tarso	1	1	2	3,3
	Úmero	-	2	2	3,3
	Articulação tibiotársica	-	1	1	1,7
	Asa do íleo	1	-	1	1,7
	Cúbito	1	-	1	1,7
	Escápula	1	-	1	1,7
	Interdigital	-	1	1	1,7
	Mandíbula	1	-	1	1,7
	Tíbia	-	1	1	1,7
	Tíbia e fíbula	-	1	1	1,7
	Ulna	-	1	1	1,7
	TOTAL	9	19	28	46,7
Claudicação sem causa determinada		8	-	8	13,3
Laceração muscular		3	1	4	6,7
Contractura muscular		2	-	2	3,3
Displasia da anca		2	-	2	3,3
Rotura do ligamento cruzado anterior		1	1	2	3,3
Avulsão da almofada plantar		1	-	1	1,7
Discoespondilose		1	-	1	1,7
Dor cervical		-	1	1	1,7
Exposição do osso frontal		-	1	1	1,7
Hérnia inguinal		-	1	1	1,7
Hérnia muscular abdominal		-	1	1	1,7
Hérnia perineal		1	-	1	1,7
Luxação medial da rótula		-	1	1	1,7
Luxação sacroilíaca		-	1	1	1,7
Luxação T6-T7		1	-	1	1,7
Luxação vertebral		1	-	1	1,7
Rabdomiólise		1	-	1	1,7
Subluxação coxofemoral		-	1	1	1,7
Vértebras supranumerárias		1	-	1	1,7
TOTAL		32	28	60	100

Uma fratura é a perda completa ou incompleta da continuidade do osso ou da cartilagem, sendo acompanhada por vários graus de lesão para os tecidos moles adjacentes, com possíveis perturbações na irrigação sanguínea e comprometimento da função do sistema locomotor. De modo a uniformizar a apresentação das fraturas, estas podem ser classificadas

segundo: o fator causal, a comunicação ou não com o exterior, a localização no osso, a morfologia, a gravidade e a estabilidade da fratura após a redução da mesma.¹⁷

Como fatores causais existem: força direta aplicada no osso e a força indireta, como doenças que afetam os ossos e stress repetitivo. Em relação à comunicação das fraturas com o exterior estas podem ser consideradas fraturas fechadas, quando não há comunicação com o exterior ou abertas, quando há comunicação com o exterior, estas fraturas são contaminadas ou infetadas e o processo de cura pode ser complicado ou mais demorado. No que diz respeito à localização, morfologia e gravidade das fraturas o sistema de classificação que é utilizado foi desenvolvido para permitir que estas sejam codificadas de forma alfanumérica. Desta forma é possível classificar a gravidade da fratura e a relativa estabilidade após redução da mesma, fornecendo informação sobre o tratamento e prognóstico. A localização da fratura é fornecida pela numeração de cada osso longo (1-úmero, 2-rádio/ulna, 3-fémur, 4- tíbia/fíbula) e dividindo cada osso em zonas (1-proximal, 2-eixo, 3-distal). Como medida da gravidade, a cada fratura é atribuída a letra A, B ou C, se for simples, por compressão ou complexa, respetivamente. Cada grupo é dividido em três graus de complexidade (ex: A1, A2, A3) dependendo do tipo e extensão da fragmentação óssea.¹⁷

A história clínica e os sinais clínicos (dor, tumefação, malformações, locomoção irregular, perda de função, crepitações) geralmente são indicações da presença de uma fratura. No entanto os exames radiográficos são essenciais para a determinação precisa da fratura. Devem ser realizadas pelo menos duas projeções ortogonais. Realizar radiografias do membro contrário é normalmente bastante útil. Deve-se ter em atenção que a prioridade é estabilizar o paciente e fazer um exame físico cuidado, pois a resolução da fratura é secundária. A recuperação do osso depende e é influenciada pelo fluxo sanguíneo existente na linha de fratura, pela redução dos fragmentos e pelo grau de estabilidade dos fragmentos da fratura. O objetivo do tratamento é o animal ficar em ambulatório o mais cedo possível e com o retorno completo das suas funções.¹⁷ A partir do momento que existe um diagnóstico, é necessário decidir qual o tratamento apropriado, que pode nem sempre ser a realização de uma cirurgia. A identificação da fratura como causa de claudicação sem suporte de peso é geralmente simples. O desafio é avaliar o paciente, classificar a fratura e desenvolver planos de fixação de modo a alcançar os melhores resultados possíveis.¹⁸

4.2.4. Doenças infetocontagiosas e parasitárias

Em canídeos a doença mais frequente foi a leishmaniose, tendo sido também a doença mais representativa nesta área clínica com 11,8% (seis casos), seguida da esgana com 7,8% e a parvovirose com 5,9%. Em felídeos, o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o FeLV tiveram a mesma representatividade, sendo as duas doenças mais frequentes em gatos, com 9,8% cada (cinco casos cada), seguidas pela coriza, com 7,8% (quatro casos), tal como é possível observar na Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de doenças in-fetocontagiosas e parasitárias (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=51).

Afeção clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Leishmaniose	6	-	6	11,8
Coronavirose	-	5	5	9,8
Imunodeficiência vírica felina	-	5	5	9,8
Leucemia felina	-	5	5	9,8
Coriza	-	4	4	7,8
Esgana	4	-	4	7,8
Hemoparasitoses	1	2	3	5,9
Micoplasmose	-	3	3	5,9
Parvovirose	3	-	3	5,9
Babesiose	2	-	2	3,9
Calicivirose	-	2	2	3,9
Hemobartonelose	-	2	2	3,9
Panleucopénia felina	-	2	2	3,9
Dirofilariose	1	-	1	2,0
Herpesvirose	-	1	1	2,0
Infeção por E. Coli	-	1	1	2,0
Leptospirose	1	-	1	2,0
Traqueobronquite infecciosa canina	1	-	1	2,0
TOTAL	18	33	51	100

A leishmaniose é uma zoonose causada por um protozoário difásico. Os flebótomos, que são mosquitos do Género *Phlebotomus* ou *Lutzomyia* (o nome muda consoante o local do planeta onde são encontrados) são os vetores naturais da leishmaniose. A altura de maior atividade dos flebótomos, ou seja, a altura em que se alimentam é no crepúsculo e ao anoitecer. Estes mosquitos não fazem longas distâncias e raramente se encontram a mais de um quilómetro dos seus locais de reprodução.¹⁹

A leishmaniose canina devida a *Leishmania infantum* é uma zoonose global potencialmente fatal para humanos e cães. A leishmaniose canina é endémica em mais de 70 países no mundo. Está presente em regiões como o sul da Europa, África, Ásia, região central e sul da América e também se encontra reportada nos Estados Unidos da América.²⁰ Nos últimos anos, os valores de seroprevalência em cães em Portugal, Espanha, Itália e França demonstraram que cerca de 2,5 milhões de animais se encontravam infetados.²¹

O LeishVet é um grupo de cientistas veterinários de institutos da Europa e da bacia do Mediterrâneo que criaram *guidelines* com ênfase no diagnóstico, estadiamento clínico, tratamento, monitorização clínica, prognóstico e prevenção da leishmaniose.²⁰

O ciclo de vida da *Leishmania* envolve um mosquito como vetor e um hospedeiro vertebrado.^{19,20} No hospedeiro vertebrado este protozoário é encontrado em macrófagos, na sua forma não-flagelada, a amastigota. As amastigotas multiplicam-se por divisão binária e consequentemente provocam a rutura dos macrófagos, para infetarem novas células. Os flebótomos podem ingerir amastigotas quando se alimentam de sangue no hospedeiro vertebrado. No intestino do flebótomo, as amastigotas são libertadas das suas células hospedeiras, passam por uma série de alterações morfológicas e transformam-se na sua forma flagelada, a promastigota, que se vai replicar. Quando a fêmea se vai alimentar num hospedeiro vertebrado as promastigotas vão ser inoculadas juntamente com a sua saliva. Após a inoculação no hospedeiro, as promastigotas perdem o seu flagelo e transformam-se novamente em amastigotas.¹⁹ Na Europa ocidental, nomeadamente em Portugal os flebótomos mais importantes são o *Phlebotomus perniciosus* e *P. ariasi*, que foram identificados como as espécies vetoras de *Leishmania infantum*.²¹

A leishmaniose canina é uma doença em que a infeção não é sinónimo de doença clínica devido à alta prevalência de infeções subclínicas. Esta doença devida a *L. infantum* pode ser visceral ou cutânea, sendo que em cães normalmente ambas estão presentes. A leishmaniose canina é essencialmente uma doença sistémica crónica que pode afetar qualquer órgão, tecido e fluído biológico e pode manifestar-se por uma variedade de sinais. Os sinais clínicos encontrados no exame físico, característicos desta doença, são lesões dermatológicas (cuja prevalência em cães atinge entre 56% a 90% dos casos), linfadenomegália local ou generalizada, perda de peso, intolerância ao exercício, diminuição do apetite, letargia, esplenomegália, PU e PD, lesões oculares, epistáxis, onicogrifose, claudicação, vómitos e diarreia.¹⁹

O diagnóstico é normalmente realizado para confirmar a doença num cão com sinais clínicos e alterações clinicopatológicas compatíveis com leishmaniose canina. Deve ser realizado um hemograma, perfil bioquímico e urianálise. Existem ainda os métodos diagnósticos serológicos, parasitológicos e moleculares. Os serológicos podem ser quantitativos ou qualitativos. Os quantitativos são o *immunofluorescence antibody* (IFA) e *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e qualitativos são os testes rápidos. Os exames parasitológicos são as citologias/histopatologias, imunohistoquímica e cultura. Como exames moleculares realiza-se o *polymerase chain reaction* (PCR).²⁰

O tratamento da leishmaniose canina é difícil devido a localização intracelular do parasita e do seu metabolismo, que o protege contra o sistema imunitário do hospedeiro e contra a maioria das terapias.²² De acordo com uma revisão recente, o protocolo de tratamento de referência é o uso de antimoniato de meglumina combinado com alopurinol.^{20,23} Esta associação é realizada durante um mês, seguido pelo uso de alopurinol durante vários meses, como terapia de manutenção. O alopurinol tem vindo a demonstrar-se altamente efetivo, com administrações periódicas, na manutenção de uma remissão clínica em cães tratados com sucesso. Os medicamentos de uso veterinário registados na Europa para o tratamento desta doença são o antimoniato de meglumina, aminosidina e miltefosina (que funciona como leishmanicida).²²

A prevenção e controlo também é muito importante nesta doença, de modo a prevenir, ou diminuir a probabilidade de o animal ser infetado. Medidas preventivas são maioritariamente baseadas no uso de produtos veterinários registados que contém piretróides sintéticos, permetrinas ou deltametrinas com efeito repelente contra mosquitos, cuja eficácia já foi comprovada. Estes produtos estão disponíveis em formulações *spot-on* ou em coleiras e reduzem o risco de novas infeções e de picadas de mosquitos.²⁰

4.2.5. Oncologia e lesões hiperplásicas

Na Tabela 9 podemos observar os casos observados na área de oncologia. O número de cães com afeções na área de oncologia e lesões hiperplásicas foi maior do que o número de gatos. Os tumores cutâneos e os tumores/hiperplasias mamárias foram a patologia mais observada, com 21,2% cada (11 casos cada).

Durante o estágio foram observados 23 nódulos de natureza indeterminada (dois cutâneos, um esplénico, dois hepáticos, um intracardíaco, dois linfonodos com linfadenomegália, nove mamários, um ovárico, dois palpebrais, um pancreático, um prostático, um subcutâneo) por falta de consentimento dos donos em realizar exame citológico ou histopatológico, inconclusividade do resultado histopatológico e/ou por localização anatómica de difícil acesso. Estes casos não foram incluídos na tabela 9 devido à falta de diagnóstico definitivo.

Os tumores mamários são os segundos tumores mais frequentes em canídeos, depois dos tumores de pele.²⁴ Estes são os mais frequentes em cadelas não esterilizadas.^{25,26} Estes tumores afetam principalmente animais mais velhos, entre os 10-11 anos.²⁵ Cerca de 50% dos tumores mamários são malignos e desses 50%, metade vão reincidir ou metastizar após a primeira receção cirúrgica.²⁵ Em felídeos, os tumores mamários são a terceira neoplasia mais descrita, a seguir aos tumores da pele e ao linfoma/leucemia.^{24,27} Os tumores mamários correspondem a 12% de todos os tumores malignos em gatos e 17% de todas as neoplasias em gatas.²⁸ É mais frequente entre os 10 e os 12 anos. Os gatos siameses parecem estar mais predispostos ao desenvolvimento de tumores mamários. Cerca de 80 a 90% dos tumores mamários em felídeos são malignos.²⁷ Os cães e gatos machos também podem ser afetados, mas é um acontecimento muito raro (menos de um por cento dos tumores mamários ocorre em machos) e maioritariamente benigno.^{24,25,26}

A presença de um nódulo associado ao tecido mamário tem de ser investigada. Em canídeos as glândulas mamárias caudais são mais frequentemente envolvidas. Em felídeos, a frequência é a mesma. Os tumores podem-se apresentar como nódulos isolados ou múltiplos. Na presença de vários nódulos, cada um deve ser tratado individualmente. Normalmente estes nódulos não são dolorosos, podem aparecer e permanecerem estáticos ou com um crescimento bastante rápido.²⁴ Com exceção dos carcinomas inflamatórios que se apresentam com rubor, quentes, edemaciados, que podem aumentar de volume e metastizar muito rapidamente.²⁵

Tabela 9 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de oncologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=52).

Afeção clínica	Tipo	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Tumores cutâneos	Histiocitoma	3	-	3	5,8
	Mastocitoma	3	-	3	5,8
	Sarcoma	3	-	3	5,8
	Carcinoma espinocelular	-	1	1	1,9
	Melanocitoma	1		1	1,9
	TOTAL	10	1	11	21,2
Tumores/hiperplasias mamárias	Carcinoma	1	5	6	11,5
	Adenocarcinoma	1	1	2	3,8
	Carcinoma inflamatório	-	1	1	1,9
	Hiperplasia mamária	-	2	2	3,8
	TOTAL	2	9	11	21,2
Tumores/hiperplasias do sistema hematopoiético	Linfoma multicêntrico	5	-	5	9,62
	Hemangiossarcoma	3	-	3	5,8
	Hiperplasia nodular benigna (baço)	1	-	1	1,9
	Timoma	1	-	1	1,9
	TOTAL	10	-	10	19,2
Tumores gastrointestinais	Linfoma gástrico	-	3	3	5,8
	Linfoma intestinal	-	2	2	3,8
	Tumor estromal gastrointestinal maligno	1	-	1	1,9
	TOTAL	1	5	6	11,5
Tumores hepáticos	Carcinoma	2	-	2	3,8
	Cistoadenoma biliar	-	1	1	1,9
	Hiperplasia nodular benigna	1	-	1	1,9
	TOTAL	3	1	4	7,7
Tumores do sistema urinário	Carcinoma das células de transição	2	-	2	3,8
	Carcinoma das células escamosas	1	-	1	1,9
	TOTAL	3	-	3	5,8
Tumores dos anexos cutâneos	Adenoma das glândulas hepatóides	2	-	2	3,8
Tumores do tecido subcutâneo	Lipoma	1	-	1	1,9
Tumores cardíacos	Hemangiossarcoma	1	-	1	1,9
Tumores do sistema esquelético	Osteossarcoma	1	-	1	1,9
Tumores de hipófise	Microadenoma	1	-	1	1,9
Tumores do pâncreas	Insulinoma	-	1	1	1,9
TOTAL		35	17	52	100

Os carcinomas mamários (adenocarcinomas) são os tumores malignos mais frequentes. Devido ao risco de metastização, o estadiamento deve ser iniciado antes de se iniciar qualquer tratamento. Como exames complementares ao exame físico devemos incluir um hemograma, análises bioquímicas, radiografias torácicas e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) dos linfonodos regionais.²⁹ No entanto, a PAAF não é muito útil pois, em cães, a maioria dos tumores mamários apresentam uma grande heterogeneidade.²⁴ A realização de uma tomografia axial computadorizada (TAC) dá-nos uma informação mais sensível sobre a existência de nódulos pulmonares do que uma radiografia torácica.²⁹ Os tumores malignos metastizam mais frequentemente para os linfonodos regionais e pulmões.²⁶ Podem ainda metastizar para fígado e osso.²⁹

O tratamento de escolha para a maioria destes tumores é a exérese, exceto se a remoção do tumor for impossível. O objetivo da cirurgia é a remoção do tumor, utilizando o procedimento mais simples possível. Como procedimentos cirúrgicos existem a nodulectomia, mamectomia, mastectomia parcial ou regional, mastectomia radical unilateral e mastectomia radical bilateral. Em canídeos, o linfonodo superficial inguinal é sempre removido com a quinta glândula, enquanto o linfonodo axilar só é removido se estiver alterado ou se estiverem presentes evidências citológicas de metastização. Estudos mostram que a realização de OVH aquando da existência do tumor mamário não trás qualquer benefício no desenvolvimento do tumor.²⁵ Em felídeos, é recomendada a mastectomia radical com excisão do linfonodo inguinal.^{24,25} Não existem estudos conclusivos sobre o benefício da quimioterapia nos pacientes com tumores mamários.^{24,26}

4.2.6. Dermatologia e alergologia

Na Tabela 10 podemos ver a distribuição dos casos observados em dermatologia. As entidades clínicas mais frequentes em dermatologia foram a lesão cutânea e a dermatite alérgica, com 23,9% cada (11 casos cada). Sendo que as causas mais frequentes de dermatite alérgica foram a dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP) com 10,9% (cinco casos) seguida pela atopia com 8,7% (quatro casos). As otites aparecem com uma representatividade de 13,7%, sendo que predominou a otite externa.

A DAPP é a doença dermatológica mais comum em cães e gatos.^{30,31} Apesar de as pulgas serem vetores de outras doenças, e poderem causar doenças de pele no Homem, o problema mais importante com este inseto é a hipersensibilidade e consequentes sinais dermatológicos que alguns animais desenvolvem.³⁰

Tabela 10 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de dermatologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=46).

Afeção clínica	Tipo	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Lesão cutânea		6	5	11	23,9
Dermatite alérgica	DAPP	2	3	5	10,9
	Atopia	4	-	4	8,7
	Hipersensibilidade alimentar	1	-	1	2,2
	Por contacto	1	-	1	2,2
	TOTAL	8	3	11	23,9
Otite	Externa	1	3	4	8,7
	Interna	2	-	2	4,3
	TOTAL	3	3	6	13,0
Enfisema subcutâneo		1	2	3	6,5
Piodermatite		3	-	3	6,5
Otohematoma		3	-	3	6,5
Complexo eosinofílico	Granuloma eosinofílico	-	1	1	2,2
	Úlcera indolente	-	1	1	2,2
	TOTAL	-	2	2	4,3
Angioedema		2	-	2	4,3
Abcesso subcutâneo		-	1	1	2,2
Acne felino		-	1	1	2,2
Impetigo		1	-	1	2,2
Pododermatite		1	-	1	2,2
Reação alérgica à vacina		1	-	1	2,2
TOTAL		29	17	46	100

A pulga do gato, *Ctenocephalides felis felis* é a principal pulga que causa doença clínica em cães e gatos na maioria das diferentes áreas do mundo.^{30,31} As pulgas, que se encontram no meio ambiente urbano, ocasionalmente infestam cães e gatos. No entanto estas infestações são normalmente transitórias e rapidamente controladas. Uma vez instaladas no hospedeiro, estas pulgas não costumam sair e voltar para o hospedeiro, nem andar a trocar de hospedeiro. A maior causa de morte destas pulgas é o *grooming* muito eficaz que estes cães e, especialmente estes gatos, infestados desenvolvem. A alta eficácia do *grooming* nestes animais pode ser a explicação de por vezes não se encontrarem pulgas em alguns destes animais com DAPP.³⁰

Parece provável que a maioria dos gatos e cães expostos a pulgas por um longo período de tempo venha a desenvolver hipersensibilidade às mesmas.³⁰ Sabe-se que os alérgenos da pulga estão presentes na sua saliva.^{30,31} Por este motivo é importante ter em conta que os testes dermatológicos usados mundialmente para testar os pacientes suspeitos, testam a sensibilidade à pulga inteira e não só a saliva.³⁰

Uma vez que a DAPP é a doença prurítica mais comum no cão, todos os cães que se apresentem com prurido devem conter esta doença na lista de diagnósticos possíveis. Como

possíveis diagnósticos diferenciais deve-se ter em conta a atopia, a sarna sarcótica e hipersensibilidade alimentar, uma vez que são condições altamente pruríticas.^{30f}

Como sinais clínicos em cães é possível observar prurido, com pápulas, frequentemente envolvendo a metade caudal do animal, especialmente a zona lombosagrada e a base da cauda. A maioria das lesões resulta de trauma auto-infligido e pode incluir dermatite piotraumática e pioderma superficial mais generalizada. À medida que passa a existir um processo crónico, a DAPP pode levar a alopecia, hiperpigmentação, liquenificação e nódulos fibropruríticos.³⁰ Estas lesões podem afetar a região lombosagrada, a base da cauda, a zona inguinal e umbilical.³¹ No gato, pode observar-se dermatite miliar localizada ou generalizada, alopecia que pode ser focal, simétrica ou não simétrica, inflamatória ou não inflamatória, e granulomas ou placas eosinofílicas. O trauma auto-infligido também é o responsável pela maioria dos sinais observados.^{30,31} As áreas mais frequentemente afetadas podem incluir o dorso, a região inguinal, a zona caudomedial das coxas, cabeça e pescoço.³¹

O diagnóstico de DAPP é um diagnóstico basicamente clínico, feito a partir da observação dos sinais clínicos e uma resposta positiva ao controlo das pulgas.³⁰ Como diagnóstico pode-se tentar observar as pulgas ou as suas fezes no animal, mas a não visualização das mesmas não exclui a hipótese de estarmos perante um caso de DAPP.^{30,31}

Como tratamento para a DAPP, a eliminação da pulga é o mais importante. Esta deve ser eliminada, não só do animal com hipersensibilidade à pulga, mas também dos restantes animais que habitem com este. O controlo da pulga também deve ser realizado no ambiente onde o animal habita. Para um sucesso a longo prazo, as recomendações mais recentes sugerem o uso de um adulticida juntamente com um regulador de crescimento de insetos ou inibidor de desenvolvimento de insetos, tendo efeitos a longo prazo no ciclo de vida da pulga.^{30,31} Esta é uma maneira importante de tentar reduzir as resistências das pulgas aos medicamentos utilizados para o seu controlo. O tratamento sintomático para o prurido cada vez é menos necessário devido à elevada eficácia dos agentes ectoparasiticidas. Para este efeito podem-se usar corticosteroides, que são altamente eficazes, mas não devem ser usados durante muito tempo. Também existem shampoos que se podem usar para controlar os sinais clínicos.³⁰

4.2.7. Oftalmologia

Tal como é possível observar na Tabela 11, a afeção mais comum foi a conjuntivite com 29% (nove casos), seguida pelo glaucoma, protusão da glândula da terceira pálpebra e uveíte com 9,7% cada (três casos cada).

A conjuntiva é uma membrana fina e transparente, através da qual a esclera e os tecidos subconjuntivais devem ser claramente reconhecíveis. A conjuntiva bulbar geralmente é muito pálida, especialmente no gato. A conjuntiva palpebral é muito mais rosada.³²

Tabela 11 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de oftalmologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=36).

Afeção clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Conjuntivite	2	7	9	29,0
Glaucoma	2	1	3	9,7
Protusão da glândula da 3ª pálpebra	1	2	3	9,7
Uveíte	3	-	3	9,7
Cataratas	1	1	2	6,5
Queratoconjuntivite	2	-	2	6,5
Úlcera de córnea	1	1	2	6,5
Blefarite	1	-	1	3,2
Edema da córnea	1	-	1	3,2
Entrópion	1	-	1	3,2
Hipópion	1	-	1	3,2
Prolapso ocular	1	-	1	3,2
Rutura da córnea com extravasamento de humor aquoso	1	-	1	3,2
Úlcera estromal	1	-	1	3,2
TOTAL	20	16	36	100

A conjuntiva e a córnea são submetidas continuamente a agentes ambientais nocivos, como vento, poeira, pólen e agentes infecciosos como vírus, bactérias e fungos. Por estes motivos, o saco conjuntival é normalmente não-estéril. Existem vários mecanismos de defesa, como o fluido lacrimal, o sistema reticuloendotelial e a substituição do epitélio da conjuntiva. A inflamação da conjuntiva (conjuntivite) pode ter causas infecciosas ou não infecciosas, normalmente ambas estão envolvidas. Normalmente um fator causa a lesão inicial, como poeiras, pelos, vírus, que vão permitir que bactérias, fungos ou leveduras penetrem e colonizem o saco conjuntival.³³

Quando existe uma conjuntivite bilateral normalmente é causada por uma infecção.³³

A conjuntivite é das doenças oftalmológicas mais frequentes em gatos, sendo a presença de herpesvírus a causa mais frequente.³⁴ Em cães, as conjuntivites infecciosas são menos frequentes.³⁵ A esgana pode causar conjuntivite bilateral. Uma conjuntivite unilateral geralmente tem causas locais, como corpos estranhos, lacerações ou infecções. No entanto também se pode desenvolver secundariamente por irritações por pelos, trauma da córnea, queratoconjuntivite seca, dacriocistite, glaucoma ou uveíte.³³

4.2.8. Teriogenologia e neonatologia

Podemos observar na Tabela 12 que o acontecimento mais frequente, que se encontra desenvolvido de seguida, foi a piómetra com 39,3% (11 casos), seguido pelo diagnóstico de gestação que contabilizou 5 casos, tendo uma representatividade de 17,9%.

Tabela 12 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de oftalmologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=27).

Afeção/procedimento clínico	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Piómetra	4	7	11	40,7
Diagnóstico de gestação	4	1	5	18,5
Hipospadia	-	2	2	7,4
<i>Pectus excavatum</i>	-	2	2	7,4
Quistos prostáticos	2	-	2	7,4
Criptorquidismo	1	-	1	3,7
Fenda palatina	-	1	1	3,7
Fimose	-	1	1	3,7
Mucómetra	1	-	1	3,7
Prognatismo	1	-	1	3,7
TOTAL	13	14	27	100

A piómetra é um distúrbio uterino mediado por progesterona tanto em cadelas como em gatas. Durante a fase lútea do ciclo éstrico, a progesterona suprime a atividade dos leucócitos, diminui a contractilidade do miométrio e estimula o desenvolvimento e atividade do endométrio.³⁶ As bactérias alcançam o útero via ascendente desde a porção distal do trato genituri-nário ou, menos frequentemente, por via hematógena. No lúmen uterino as bactérias vão encontrar um meio de crescimento favorável, que são as secreções glandulares do endométrio que são produzidas durante o diestro. Quando não ocorre uma eliminação destas bactérias do útero após o estro, resulta numa condição inflamatória séptica, que é a piómetra. Em cadelas e gatas, a bactéria mais frequentemente isolada é a *Escherichia coli*.^{36,37} Uma vez que as gatas têm uma ovulação induzida, a incidência desta patologia nesta espécie pode ser menor.³⁶

A piómetra pode ocorrer com ou sem corrimentos vulvares purulentos dependendo se a cérvix se encontra aberta ou fechada, respetivamente.³⁷ A piómetra fechada é uma condição mais grave devido ao risco de passagem do líquido purulento através das trompas de falópio ou por rutura uterina resultando numa peritonite séptica.³⁶ Os sinais clínicos clássicos de piómetra podem incluir corrimento vulvar, anorexia, letargia, perda de peso e PU (a PU pode não ser perceptível em gatas), normalmente com história de estro nas semanas anteriores.³⁷ Como achados no exame físico o útero pode ser palpável (através de palpação abdominal) e pode existir pirécia. Os achados laboratoriais normalmente encontrados são neutrofilia e leucopenia. Uma radiografia abdominal pode permitir a visualização de um útero aumentado, tubular com

opacidade compatível com tecido mole. A ecografia está indicada para diferenciar se este aumento uterino se deve a uma piómetra ou uma fase inicial de gravidez.^{36,37}

O tratamento de escolha, após a estabilização do paciente com fluidoterapia IV, é a realização de uma OVH. Esta solução pode não agradar a alguns donos que desejam utilizar os seus animais para reprodução. Existe a opção de se realizar tratamento médico, mas apenas quando estamos perante uma piómetra aberta (que pode ser identificada pela presença de corrimento vulvar). Nesta situação pode-se usar antibioterapia sistémica, com ou sem lavagens uterinas, no entanto este tratamento não tem vindo a mostrar efeito na resolução dos sinais clínicos. Para o manejo médico de uma piómetra aberta pode-se utilizar prostaglandinas que têm vindo a ser usadas com sucesso, tanto em cadelas como em gatas. O seu uso deve ser monitorizado de forma atenta devido aos efeitos secundários. Se os sinais clínicos o justificarem pode-se optar pela hospitalização do animal.³⁶

4.2.9. Pneumologia

Na Tabela 13 podemos observar a distribuição das diferentes afeções observadas nesta área da clínica médica. A pneumonia apresenta-se como a entidade clínica mais observada com 22,2% (seis casos), seguida pelo edema pulmonar com 18,5% (cinco casos) e pelo colapso traqueal com 14,8% (quatro casos).

Tabela 13 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de pneumologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=27).

Afeção clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Pneumonia	3	3	6	22,2
Edema pulmonar	5	-	5	18,5
Colapso traqueal	4	-	4	14,8
Pneumotórax	-	4	4	14,8
Derrame pericárdico	-	2	2	7,4
Efusão pleural	-	2	2	7,4
Bronquite	-	1	1	3,7
Contusão pulmonar	-	1	1	3,7
Rinite	-	1	1	3,7
Rutura de traqueia	-	1	1	3,7
TOTAL	12	15	27	100

A pneumonia é uma inflamação dos pulmões. Existem vários tipos de pneumonia: pneumonia por aspiração (quando uma pequena quantidade de material líquido ou sólido, geralmente conteúdo estomacal ou alimentos são aspirados da orofaringe para as vias aéreas), pneumonia bacteriana (como a causada por *Bordetella bronchiseptica* ou *Streptococcus* spp.), pneumonia viral (como é o caso da causada pelo vírus da influenza canina em cães ou pelo calicivirus em gatos), pneumonia fúngica, pneumonia provocada por protozoários (como o *To-*

xoplasma spp.), pneumonias causadas por parasitas (como o *Toxocara canis* ou a *Dirofilaria immitis*) e pneumonias idiopáticas intersticiais.³⁸ O organismo tenta combater os agentes infecciosos através da mobilização de glóbulos brancos, que só por si comprometem o funcionamento dos pulmões, dificuldade as trocas de oxigénio, surgindo assim alterações respiratórias (como respiração pesada ou dispneia) e tosse. Os animais com pneumonia podem ainda apresentar febre, perda de apetite e perda de peso.³⁹

A realização de radiografias torácicas é essencial para o diagnóstico de pneumonia.^{38,39} Outros meios de diagnóstico como lavagens broncoalveolares e endotraqueais para posterior exame citológico, podem ser usadas, dependendo da condição clínica do animal.³⁸

O tratamento também está dependente do tipo de pneumonia presente. A fluidoterapia pode ser administrada IV ou SC. Podem ser usados antibióticos no caso de uma pneumonia bacteriana, ou no caso de uma pneumonia por aspiração se houver envolvimento bacteriano. O uso de antibióticos deve estar de acordo com o isolamento bacteriano efetuado por cultura, caso este tenha sido solicitado. A ventilação mecânica de oxigénio pode ser necessária, sendo que na pneumonia por aspiração normalmente é necessária. O uso de broncodilatadores também pode ser útil. Podem ser usados antifúngicos, no caso de uma pneumonia fúngica. O uso de corticosteroides pode ser vantajoso uma vez que diminui a inflamação presente, mas nem sempre está indicado. Deve-se garantir a ingestão de alimento e água por parte do animal, no entanto a alimentação deve ser de consistência mole, uma vez que alguns animais podem apresentar alguma dificuldade de deglutição.³⁸

4.2.10. Estomatologia

Como mostra a Tabela 14 a doença periodontal foi a doença mais observada com 50% dos casos observados nesta área clínica (12 casos). Seguida pela gengivite com 20,8% (cinco casos) e pela gengivo-estomatite linfocítico-plasmocítica com 16,7% (quatro casos). A Figura 1 mostra uma imagem de um cão com doença periodontal grave, gengivite e exposição da raiz do dente que esteve presente em consulta no HVAZP no dia 15 de março de 2017.

Tabela 14 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de estomatologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=24).

Afeção Clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Doença periodontal	3	9	12	50
Gengivite	1	4	5	20,8
Gengivo-estomatite linfocítica-plasmocítica	-	4	4	16,7
Estomatite	-	1	1	4,2
Exposição da raiz do dente	1	-	1	4,2
Úlcera oral	1	-	1	4,2
TOTAL	6	18	24	100



Figura 1 - Doença periodontal grave, gengivite e exposição da raiz do dente. (Fotografia gentilmente cedida pelo HVAZP, 2017).

4.2.11. Neurologia

Como podemos observar na Tabela 15 a doença mais frequente foi a epilepsia com 31,6% (seis casos), sendo cinco em canídeos e apenas um em felídeos. A hérnia de disco intervertebral e a síndrome vestibular têm uma representatividade de 15,8% cada (três casos cada).

Tabela 15 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de neurologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=19).

Afeção clínica	Fip Canídeo	Fip Felídeo	Fi	Fr (%)
Epilepsia	5	1	6	31,6
Hérnia de disco intervertebral	3	-	3	15,8
Síndrome vestibular	1	2	3	15,8
Meningite responsiva corticosteroides	2	-	2	10,5
Síndrome de Horner	2	-	2	10,5
Discoespondilite	1	-	1	5,3
Parésia idiopática	1	-	1	5,3
Traumatismo cranioencefálico	-	1	1	5,3
TOTAL	15	4	19	100

A epilepsia pode ter origem idiopática, intracranial ou extracranial. Existe uma predisposição genética na epilepsia idiopática em Pastor Alemão, Pastor Belga, *Keeshonds*, *Beagles*, *Teckel*, Labradores, *Golden Retrievers*, *Border Collies*, Pastor de Shetland, Lébrei Irlandês, Braco Húngaro, Boiadeiro de Berna, e *Springer Spaniel* Inglês. A epilepsia idiopática é diagnosticada em cerca de 25% a 30% em cães com convulsões (é a causa mais frequente de epilepsia em cães), mas não é frequente em gatos. Os animais com epilepsia idiopática não apresentam alterações neurológicas entre crises convulsivas. Normalmente a primeira convulsão ocor-

re entre os seis meses e os três anos de idade, no entanto pode só ocorrer a partir dos cinco anos de idade. Estas convulsões são normalmente generalizadas tónico-clónicas, com perda de consciência durante um a dois minutos.⁴⁰

Nem sempre é necessário realizar tratamento na presença de convulsões.⁴⁰ Os medicamentos mais indicados para o tratamento de epilepsia são o fenobarbital e a imepitoína, utilizados isoladamente ou em associação com outros medicamentos. O fenobarbital é mais potente, mas mais hepatotóxico que a imepitoína.⁴¹ O diazepam é o fármaco de eleição a usar durante um episódio convulsivo, podendo sendo administrada por via retal.⁴⁰

4.2.12. Cardiologia

Na Tabela 16 é possível observar a distribuição das afeções clínicas observadas em cardiologia. A afeção mais comum foi a doença degenerativa da válvula mitral com 33,3% (seis casos), seguida pela cardiomiopatia hipertrófica com 22,2% (quatro casos).

Tabela 16 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de cardiologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=18).

Afeção clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Doença degenerativa da válvula mitral	6	-	6	33,3
Cardiomiopatia hipertrófica	1	3	4	22,2
Cardiomiopatia dilatada	2	-	2	11,1
Doença degenerativa da válvula tricúspide	2	-	2	11,1
Insuficiência cardíaca congestiva	2	-	2	11,1
Efusão pericárdica	1	-	1	5,6
Estenose valvular	1	-	1	5,6
TOTAL	15	3	18	100

A doença degenerativa valvular (DDV) é também conhecida como endocardiose ou doença degenerativa mixomatosa valvular. Esta doença é clinicamente rara em gatos. A válvula mitral é a válvula mais frequentemente afetada e em maior grau, no entanto, as lesões degenerativas também ocorrem na válvula tricúspide em muitos cães, apesar de raramente ocorrerem isoladamente nesta válvula. Apesar de não se conhecer a patogenia na sua totalidade, pensa-se que o stress mecânico das válvulas e os múltiplos estímulos químicos estejam envolvidos.⁴²

As raças de médio e pequeno porte de meia-idade e geriátricas são as mais frequentemente afetadas pela DDV da válvula mitral (DDVM) e pensa-se que existe uma forte base hereditária. A prevalência e a gravidade da doença aumentam com a idade. Cerca de um terço das raças de porte pequeno com mais de 10 anos são afetadas. As alterações patológicas valvulares desenvolvem-se gradualmente com a idade.⁴²

A DDVM é caracterizada pela perda da integridade e pelo enfraquecimento da válvula, surgindo uma regurgitação. Estas alterações provocam uma deficiência funcional do lado esquerdo do coração. De modo a assegurar um fluxo sanguíneo suficiente pelo ventrículo es-

querdo para a circulação arterial sistêmica, o ventrículo tem de bombear um maior volume de sangue para compensar o volume que está a ser ejetado, de forma retrógrada, para o lúmen do átrio esquerdo. Com o passar do tempo, as alterações valvulares progridem, levando a um maior volume de sangue ejetado e um esforço compensatório progressivamente maior pelo ventrículo esquerdo.⁴³

À medida que a regurgitação agrava, os sinais clínicos podem começar a ser evidentes, como dispneia, tosse, intolerância ao exercício, fraqueza ou episódios de síncope, letargia, ascite, hipotensão e perda de peso inexplicável. Com o avançar da doença podem ainda aparecer sinais de congestão pulmonar (notada pelo aumento dos vasos pulmonares e pelo edema pulmonar) e ascite. Durante o exame físico é possível notar a presença de sopro, mais audível na zona apical esquerda, no entanto, à medida que a doença progride pode irradiar e tornar-se audível noutras áreas do tórax. Pode também observar-se o aumento do batimento cardíaco (mais de 140 batimentos por minuto).⁴³

O diagnóstico definitivo é feito pela realização de ecocardiografia e ecocardiografia com Doppler, identificando a válvula mitral alterada com evidências de insuficiência valvular (na ausência de outras doenças cardíacas). A radiografia torácica é o melhor teste de monitorização para cães com DDV (uma vez que permite documentar o aumento da silhueta cardíaca) e para o diagnóstico de falha cardíaca esquerda. A eletrocardiografia tem pouco valor na identificação de cardiomegalia e quase nenhum valor para diagnosticar falha cardíaca. A realização de hemograma e análises bioquímicas pode ajudar a excluir outras doenças, mas não ajuda no diagnóstico da DDV. No entanto as análises laboratoriais podem indicar se existe alguma doença renal ou hepática que possa complicar a manutenção da doença cardíaca.⁴³

Segundo as *guidelines* do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) o tratamento depende do estágio em que o animal se encontra. Para o estágio A e B1 não está indicado o uso de nenhum medicamento, mas apenas um controlo médico regular. Para o estágio B2, os fármacos recomendados são os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA's) e β bloqueadores. Por vezes, o uso de outros fármacos no estágio B2 pode ser benéfico, como o uso de pimobendano, digoxina, amlodipina e espironolactona.³⁸ Estudos demonstraram o benefício no uso de pimobendano com a furosemida em prevenir ou atrasar o desenvolvimento de falha cardíaca congestiva em pacientes com DDV.³⁹ Para o estágio C, o tratamento pode ser realizado no hospital (em situações agudas) ou em casa (em situações crónicas). Em pacientes do estágio C tratados em casa e clinicamente estáveis as recomendações de tratamento passam pela administração de furosemida (a uma dose de 1-2 mg/kg PO, a cada 12 horas até 4-6 mg/kg PO, a cada 8 horas), o uso de IECA, como o enalapril (a uma dose de 0,5 mg/kg, PO, a cada 12 horas), e o uso de pimobendano. No caso de pacientes em estágio D as recomendações são o uso de furosemida (com doses eventualmente superiores as utilizadas no estágio C); o uso de vasodilatadores como a hidralazina (0,5-2 mg/kg, PO) ou a amlodipina (0,05-0,1 mg/kg, PO), o pimobendano e o uso de espironolactona (1-2mg/kg, PO, a cada 12 horas).⁴⁴

4.2.13. Endocrinologia

Na Tabela 17 podemos observar as doenças observadas nesta área clínica. O hipertiroidismo foi a patologia mais observada com 35,3% (seis casos), sendo que apenas foi diagnosticada em felídeos. Logo de seguida o hiperadrenocorticismismo, que foi a doença endócrina mais diagnosticada em canídeos com 29,4% (cinco casos) do total de casos observados em endocrinologia. A diabetes *mellitus* foi diagnosticado tanto em canídeos como em felídeos, sendo a terceira doença mais observada, com 17,6% (três casos).

Tabela 17 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de neurologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=17).

Afeção clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Hipertiroidismo	-	6	6	35,3
Hiperadrenocorticismismo	5	-	5	29,4
Diabetes <i>mellitus</i>	2	1	3	17,6
Hipoadrenocorticismismo	2	-	2	11,8
Hipotiroidismo	1	-	1	5,9
TOTAL	10	7	17	100

O hipertiroidismo pode ocorrer tanto em cães como em gatos. No entanto, esta patologia em canídeos é pouco comum e encontra-se normalmente associada a carcinomas da tiroide, e raramente com adenomas da tiroide. Consequentemente, o hipertiroidismo em cães não pode ser discutido isoladamente, mas sim no contexto de neoplasia da tiróide.⁴⁵ Uma vez que durante o estágio só foram observados casos de hipertiroidismo em gatos, a revisão bibliográfica que se segue centrou-se exclusivamente nesta doença em felídeos.

O hipertiroidismo é uma desordem resultante das excessivas concentrações de triiodotironina (T3) e/ou tiroxina (T4) em circulação. Descrito inicialmente em gatos em 1979, esta é a doença endócrina mais comum nesta espécie. A causa mais comum de hipertiroidismo em gatos, que ocorre em cerca de 98% dos casos, é o adenoma da tiroide que pode afetar um lobo desta glândula (em menos de 30% dos casos) ou ambos os lobos (em mais de 70% dos casos). O carcinoma da tiroide é uma causa rara de hipertiroidismo em gatos, acometendo menos de 2% dos casos. Esta doença afeta principalmente gatos adultos e geriátricos, com uma idade média entre os 12 e 13 anos. Praticamente todos os gatos afetados tem mais de quatro anos de idade, mas apenas 5% têm menos de 10 anos no momento do diagnóstico.⁴⁶

A doença tem uma progressão insidiosa e os sinais clínicos, quando leves, podem ser considerados pelos donos como parte do processo de envelhecimento do animal. Os gatos podem apresentar vários sinais clínicos, ou apenas um sinal clínico predominante. Como sinais clínicos comuns é possível observar perda de peso (apesar do apetite se manter normal ou aumentado), polifagia (PF), taquicardia (mais de 240 batimentos por minuto), PU/PD, murmúrios sistólicos, hiperatividade/irritabilidade (pouco tolerante ao stress e ao manuseamento),

vômitos ou diarreia (que podem ser intermitentes) e a zona da tiroide pode ser palpável. No entanto, a presença ou ausência destes sinais não pode confirmar nem excluir a presença de hipertiroidismo. Outras características, não tão comuns, são alterações respiratórias (como taquipneia ou o animal pode parecer ofegante), outras alterações cardíacas (como ritmo de galope, arritmias), lesões dermatológicas (alopecias, mau estado do pelo) ou elevação moderada da temperatura.⁴⁶

As concentrações das hormonas tiroideias na circulação encontram-se aumentadas e são altamente específicas para o diagnóstico de hipertiroidismo, sem resultados falsos positivos reportados, no entanto a medição de T3 total não está recomendada para a deteção de hipertiroidismo em gatos. A medição de T4 total encontra-se aumentada na maioria dos gatos hipertiroides. Para o diagnóstico definitivo de hipertiroidismo é mais eficiente realizar primeiro a medição da concentração de T4 total e, apenas se o diagnóstico não estiver confirmado, realizar a medição de concentração de T4 livre por diálise de equilíbrio.⁴⁶

O tratamento do hipertiroidismo tem como objetivo remover ou destruir o tecido tiroideu alterado, inibir a síntese e a libertação das hormonas da tiroide.⁴⁶ Existem quatro alternativas para o tratamento de hipertiroidismo: a administração de fármacos anti-tiroideos, o uso de uma dieta com baixas concentrações de iodo, a utilização de iodo radioativo ou a excisão cirúrgica da tiroide.⁴⁷ As únicas opções de cura são a realização de tiroidectomia ou a ablação da tiroide usando iodo radioativo. O tratamento médico não é curativo e por esse mesmo motivo não pode ser recomendado como terapia única nos casos raros de carcinoma da tiroide. Metimazole e carbamazepil são princípios ativos recomendados tanto para situações de pré-operatório como para a manutenção de pacientes crónicos.⁴⁶

4.2.14. Toxicologia

Tal como podemos observar na Tabela 18, as duas causas mais frequentes de intoxicação foram intoxicação por acetaminofeno e por rodenticida (o diagnóstico foi presuntivo). A Figura 2 mostra um cão que desenvolveu uma lesão de necrose da extremidade distal da língua por contacto com a lagarta do pinheiro (*Thaumetopoea pityocampa*), devido a intoxicação pelo contacto com a taumatopóina.

O dicumarol foi o primeiro anticoagulante que podia ser dado oralmente a pessoas e a varfarina foi o primeiro composto marcado como rodenticida anticoagulante. Os roedores adquiriram resistências contra os compostos de primeira geração, por isso foram produzidos rodenticidas anticoagulantes de segunda geração, como o brodifacoum, bromadiolone,⁴⁸ difetialona e difenacoum.⁴⁹ Como rodenticidas de segunda-geração existem a varfarina, a clorofacinona, a difacinona e a pindone.⁴⁹ Os compostos de segunda-geração foram desenvolvidos para funcionarem mais depressa e com maior eficácia que os de primeira-geração. Foram também formulados para serem mais palatáveis para os roedores, o que os tornou também mais palatáveis para outras espécies, como os cães.⁴⁸ Estes encontram-se disponíveis em várias formas. Quando um animal é exposto a um rodenticida anticoagulante, é importante avaliar

sempre que possível a embalagem, de modo a determinar a concentração ativa do ingrediente para que o tratamento adequado possa ser realizado.⁴⁸

Tabela 18 - Distribuição da casuística em relação às intoxicações observadas na área de toxicologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=9).

Causas de intoxicação	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Acetaminofeno	1	1	2	22,2
Rodenticida	2	-	2	22,2
Biotoxinas marinhas	1	-	1	11,1
Cacau	1	-	1	11,1
Ciamemazina	-	1	1	11,1
Metronidazol	1	-	1	11,1
Taumatopóina	-	1	1	11,1
TOTAL	5	4	9	100

Os rodenticidas anticoagulantes são rapidamente absorvidos oralmente. Eles têm uma alta capacidade de se ligarem a proteínas plasmáticas. A ingestão de outros medicamentos com elevada capacidade de se ligarem a proteínas plasmáticas (como anti-inflamatórios não esteroides, suplementos para a tireoide ou corticosteroides) pode aumentar a sua toxicidade. A semivida plasmática varia consoante o rodenticida em questão, sendo que os rodenticidas de primeira geração têm uma semivida de cerca de 14 horas em cães, enquanto os de segunda geração têm uma semivida de cerca de seis dias. Os rodenticidas são metabolizados no fígado e excretados pela urina.^{48,49}

Os rodenticidas anticoagulantes interferem com a capacidade do fígado de reciclar vitamina K, que é necessária para a produção da forma ativa dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Sem a produção contínua de novos fatores, o animal esgota aqueles que estão presentes no sangue. Quando os fatores se encontram esgotados (normalmente passado cerca de três a sete dias, ou mais, após ingestão) começa a ocorrer hemorragia espontânea.⁴⁹

Os sinais clínicos normalmente ocorrem um a sete dias após a ingestão, à medida que os fatores de coagulação vão ficando esgotados, sendo que o mais comum é entre três a cinco dias.⁴⁸ Os sinais clínicos iniciais são geralmente vagos, podendo incluir anorexia, fraqueza e letargia. Quando a hemorragia começa a ocorrer, os sinais clínicos vão depender dos locais onde a hemorragia ocorreu. Por exemplo, hemorragia torácica pode levar a sinais de dispneia.⁴⁹ Num estudo recente, dispneia, tosse, letargia e hemoptise são os sinais clínicos mais frequentes. Qualquer tipo de hemorragia pode verificar-se, pode ocorrer hematúria, hematemese, melena, hifema ou epistáxis. Na superfície da pele pode observar-se petéquias e equimoses. A hemorragia aguda no tórax ou abdómen podem levar a anemia, choque e morte.

Se ocorrer hemorragia aguda no cérebro ou na medula espinal, pode manifestar-se como ataxia, convulsões ou morte.⁴⁸

O diagnóstico é baseado na história clínica e resultados dos testes de coagulação. Como diagnósticos diferenciais devem-se considerar os defeitos hemorrágicos que ocorrem naturalmente como hemofilia, doença de Von Willebrand, e outros distúrbios de coagulação hereditários ou adquiridos. Uma vez que o fígado produz fatores de coagulação, a insuficiência hepática pode levar a hemorragia espontânea. Deve ser excluída ainda a hipótese da hemorragia se dever a um trauma.⁴⁹

Em animais em que a exposição foi recente (inferior a quatro horas), deve ser provocado o vômito. Isto pode ser realizado com uma única dose de carvão ativado.^{48,49} De seguida pode ser iniciada a terapia com Vitamina K₁ (3-5mg/kg PO duas vezes por dia) ou esta pode ser iniciada apenas após a medição do tempo de protrombina (PT – *prothrombin time*) e caso este se encontre prolongado então deve ser iniciada a terapia com vitamina K₁.⁴⁹ A duração do tratamento com vitamina K₁ depende do rodenticida anticoagulante envolvido. No caso de rodenticidas anticoagulantes de primeira-geração o tempo de tratamento com vitamina K₁ geralmente são 14 dias, enquanto que para os de segunda-geração são cerca de 30 dias. No caso de desconhecimento de qual o rodenticida anticoagulante que foi ingerido a terapia instituída deverá ser de 30 dias.⁴⁸ A vitamina K₁ é bem absorvida oralmente e deve ser administrada de preferência com uma refeição pequena com alto teor de gordura. A administração oral é a ideal pois deste modo a vitamina K₁ chega mais rapidamente ao fígado. Aproximadamente 48 a 72 horas após a terapia com vitamina K₁ ser suspensa deve-se fazer um teste PT ou, se disponível, um teste de proteínas induzidas pela ausência da vitamina K₁ (PIVKA – *proteins induced by vitamin K₁ absence*). Nos casos dos tempos nestes testes estarem aumentados após o término do tratamento com vitamina K₁, este tratamento deve ser prolongado por mais uma semana e um destes testes deve ser novamente realizado.^{48,49}



Figura 2 - Lesão de necrose da extremidade distal da língua por contacto com a lagarta do pinheiro (Thaumetopoea pityocampa), devido a intoxicação pelo contacto com a taumatopoína. (Fotografia gentilmente cedida pelo HVAZP).

4.2.15. Hematologia e imunologia

Como podemos observar na Tabela 19, apenas quatro casos foram observados nesta área da clínica médica, sendo que a representatividade foi igual, 50% de anemia hemolítica imunomediada e de lúpus eritematoso discóide.

Tabela 19 - Distribuição da casuística em relação às afeções observadas na área de hematologia e imunologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=4).

Afeção clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Anemia hemolítica imunomediada	-	2	2	50
Lúpus eritematoso discóide	2	-	2	50
TOTAL	2	2	4	100

4.3. Clínica cirúrgica

Tal como se pode observar na Tabela 20, na área da clínica cirúrgica foram observados 320 procedimentos, sendo que a cirurgia de tecidos moles foi a mais frequente, com 88,8% (284 procedimentos), seguindo-se, com 6,6% (21 procedimentos) os outros procedimentos cirúrgicos e a cirurgia ortopédica com 4,7% (15 procedimentos).

Tabela 20 - Distribuição da casuística pelas diferentes áreas de clínica cirúrgica (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=320).

Clínica Cirúrgica	Fip Canídeos	Fip Columbídeo	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Cirurgia de tecidos moles	86	-	198	284	88,8
Outros procedimentos cirúrgicos	4	-	17	21	6,6
Cirurgia ortopédica	9	1	5	15	4,7
TOTAL	99	1	220	320	100

4.3.1. Cirurgia de tecidos moles

Podemos observar na Tabela 21 que o procedimento mais comum foi a OVH eletiva, com uma representatividade de 46,5% (132 procedimentos), seguida pela orquiectomia com 37,7% (107 procedimentos). A OVH é dos procedimentos cirúrgicos mais realizados. Isto pode ser justificado pela elevada sugestão para a realização desta cirurgia pelos médicos veterinários uma vez que a mesma pode diminuir a probabilidade do desenvolvimento de tumores mamários. O facto deste estágio ter sido realizado numa associação que tem acordos com muitas associações que resgatam animais de rua, para a sua esterilização, também pode ter influenciado a elevada observação deste procedimento cirúrgico.

Tabela 21 - Distribuição da casuística da cirurgia de tecidos moles em função dos procedimentos realizados (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=284).

Procedimento cirúrgico	Tipo	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
OVH	Eletiva	34	91	125	44,0
	Não eletiva	2	5	7	2,5
	TOTAL	36	96	132	46,5
Orquiectomia		23	84	107	37,7
Exérese	Nódulo	4	-	4	1,4
	Glândulas perianais	2	-	2	0,7
	Pavilhão auricular	-	1	1	0,4
	TOTAL	6	1	7	2,5
Cistotomia		1	5	6	2,1
Herniorrafia	Inguinal	2	-	2	0,7
	Abdominal	-	1	1	0,4
	Umbilical	1	-	1	0,4
	TOTAL	3	1	4	1,4
Mastectomia		1	3	4	1,4
Laparotomia		1	2	3	1,1
Colocação de dreno subcutâneo		2	-	2	0,7
Esplenectomia		2	-	2	0,7
Reconstrução cutânea		1	1	2	0,7
Remoção de neoformação palpebral		2	-	2	0,7
Uretrostomia		-	2	2	0,7
Colectomia subtotal		-	1	1	0,4
Enterectomia		1	-	1	0,4
Enterotomia		-	1	1	0,4
Gastrotomia		1	-	1	0,4
Marsupialização de abscesso prostático		1	-	1	0,4
Nefrectomia		-	1	1	0,4
Omentalização prostática		1	-	1	0,4
Remoção de granuloma interdigital		1	-	1	0,4
Resolução de otohematoma		1	-	1	0,4
Resolução de prolapso vulvar		1	-	1	0,4
Sutura de laceração muscular		1	-	1	0,4
TOTAL		86	198	284	100

4.3.2. Outros procedimentos cirúrgicos

Na Tabela 22 é possível observar a distribuição dos outros procedimentos cirúrgicos, sendo que o mais realizado foi a destartarização com 47,6% (10 procedimentos), seguido pela extração dentária com 28,6% e pela enucleação do globo ocular com 19%, que foi apenas observada em felídeos.

Tabela 22 - Distribuição da casuística dos outros procedimentos cirúrgicos (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=21).

Outros procedimentos cirúrgicos	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Destartarização	2	8	10	47,6
Extração dentária	1	5	6	28,6
Enucleação	-	4	4	19,0
Cesariana	1	-	1	4,8
TOTAL	4	17	21	100

4.3.3. Cirurgia ortopédica

Através da Tabela 23 podemos perceber que os procedimentos mais observados foram a remoção de cavilha intramedular, e a resolução de fraturas com 33,3% cada (cinco casos cada) seguido da resolução de luxação com 13,3% (dois casos).

Tabela 23 - Distribuição da casuística dos outros procedimentos cirúrgicos (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=15).

Procedimento cirúrgico	Tipo	Fip Canídeos	Fip Columbídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Remoção da cavilha intramedular		2	-	3	5	33,3
Resolução de fratura	Fémur	2	-	1	3	20,0
	Úmero	-	1		1	6,7
	Escápula	-	-	1	1	6,7
	TOTAL	2	1	2	5	33,3
Resolução de luxação	Rótula	1	-	-	1	6,7
	Coxofemoral com rutura da cápsula anterior	1	-	-	1	6,7
	TOTAL	2	-	-	2	13,3
Artrodese do tarso		1	-	-	1	6,7
Ablação total do conduto auditivo e osteotomia da bolha timpânica		1	-	-	1	6,7
Osteotomia de nivelamento do plateau tibial		1	-	-	1	6,7
TOTAL		9	1	5	15	100

4.3.4. Outros procedimentos

Os métodos complementares de diagnóstico são extremamente importantes uma vez que podem fornecer informação importante sobre os pacientes. Neste relatório consta uma breve referência aos meios complementares de diagnóstico, separados por procedimentos imagiológicos e outros procedimentos laboratoriais frequentemente realizados no HVAZP.

4.4. Imagiologia

Os exames de diagnóstico complementares imagiológicos são de grande relevância considerando a quantidade de informação que nos podem fornecer. Por este motivo podemos observar a Tabela 24, que nos mostra o elevado número de radiografias e ecografias presenciadas, sendo que a radiografia foi o método imagiológico mais observado no HVAZP com 54%. O maior número de radiografias observado em relação às ecografias pode-se justificar pela escolha dos médicos veterinários em realizar-se radiografia, pela necessidade dos casos acompanhados assim o exigirem. Os elevados pedidos de auxílio, à estagiária, para a realização de radiografias também pode justificar o maior número de radiografias presenciadas.

Tabela 24 - Distribuição da casuística dos procedimentos realizados na área de imagiologia (frequência absoluta relativa por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr (%)), n=378).

Meios de diagnóstico imagiológico		Fip Canídeo	Fip Felídeo	Fi	Fr (%)
Radiografia	Torácica	29	37	66	17,5
	Abdominal	22	42	64	16,9
	Aparelho apendicular	25	32	57	15,1
	Coluna vertebral	9	3	12	3,2
	Cervical	4	-	4	1,1
	Urografia de excreção	-	1	1	0,3
	TOTAL	89	115	204	54,0
Ecografia	Abdominal	55	73	128	33,9
	Ecocardiografia	14	6	20	5,3
	Cistocentese	2	16	18	4,8
	Abdominocentese	3	1	4	1,1
	Toracocentese	1	2	3	0,8
	Cervical	1	-	1	0,3
	TOTAL	76	98	174	46,0
TOTAL		165	213	378	100

4.5. Meios de diagnóstico complementares laboratoriais

Durante a atividade clínica vários foram os exames laboratoriais observados. Mais de 50% dos exames laboratoriais observados foram hemogramas ou análises bioquímicas. Segue-se uma lista de outros meios de diagnóstico complementares que foram bastante observados: citologias, análises de urina, biópsias, testes rápidos de FIV/FelV, eletrocardiografias, medições de pressão arterial sistêmica, punção aspirativa por agulha fina, raspagens de pele, testes endócrinos e métodos de diagnóstico oftalmológicos (como oftalmoscopia direta ou o teste de Schirmer).

II. Monografia – O hiperadrenocorticismo canino

1. Introdução

A Síndrome de Cushing foi descrita pela primeira vez no homem, pelo neurocirurgião Harvey Cushing em 1932. A incidência é muito mais elevada em cães do que no Homem.⁵⁰

O hiperadrenocorticismo (HAC) ocorre devido à produção ou administração excessiva de glucocorticoides e é uma das doenças endócrinas mais diagnosticadas em cães.⁵¹

O HAC pode ser espontâneo ou iatrogénico. A causa mais comum de HAC é iatrogénica, derivado do uso de glucocorticoides no manejo de várias situações, como neoplasias, situações inflamatórias ou imuno-mediadas.⁵²

A causa mais comum de HAC espontâneo é o hiperadrenocorticismo hipófise-dependente (HAC-HD), em que um adenoma da hipófise (ou raramente, um carcinoma) produz hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina (ACTH) de forma autónoma e excessiva.⁵² Devido a esta produção de ACTH, encontra-se frequentemente presente uma hiperplasia adrenal bilateral.⁵³ Um distúrbio no hipotálamo que leve a uma produção excessiva de hormona libertadora de corticotropina (CRH – *corticotropin-releasing hormone*) que provoque uma hiperplasia na hipófise, e secundariamente leve a uma hiperplasia adrenocortical, é extremamente raro no Homem e não se encontra documentado em cães.⁵³ No Homem a hiperplasia adrenal macronodular é a causa de apenas 1% dos casos de HAC por causa endógena.⁵⁴ Em cães pensa-se que a hiperplasia adrenal macronodular possa estar envolvida com o HAC-HD. No entanto, não se conhece o motivo pelo qual alguns cães desenvolvem hiperplasia adrenal difusa e uma pequena minoria desenvolve hiperplasia nodular.⁵³ Num estudo de Greco (1999), alguns cães com HAC desenvolveram hiperplasia adrenal macronodular (surgiram múltiplos nódulos de diferentes tamanhos no córtex adrenal). As manifestações clínicas de HAC destes animais não foram diferentes das manifestações dos animais com HAC com hiperplasia adrenal bilateral difusa.⁵⁵ A produção ectópica de ACTH foi descrita em cães apesar de muito rara.⁵²

A segunda causa mais comum de HAC espontâneo é o hiperadrenocorticismo adrenal-dependente (HAC-AD), em que um tumor funcional da glândula adrenal (que pode ser um adenoma ou carcinoma) produz cortisol de forma autónoma e excessiva.⁵² A existência de HAC induzido pela alimentação encontra-se reportada num cão.⁵⁶

2. Epidemiologia

Num estudo feito durante 15 anos no hospital veterinário da Universidade da Califórnia, o HAC foi diagnosticado em mais de um cão em cada 100 cães, contrariando estudos anteriores cujas estimativas era de um a dois cães em cada 1000 cães.^{50,52} O HAC espontâneo é mais frequentemente diagnosticado em cães de meia-idade a idosos (entre os sete e 12 anos).⁵⁷ A idade dos animais com doença diagnosticada vai dos 6 meses aos 20 anos, sendo que a idade média na altura do diagnóstico é de 11 anos e que quase todos os cães diagnosticados têm mais de seis anos.⁵²

Qualquer cão pode apresentar HAC. No entanto, alguns autores descrevem algumas raças como sendo mais predispostas. As raças mais frequentemente afetadas pelo HAC-HD incluem Caniche miniatura, *Teckel*, *Boxer*, *Boston Terrier* e *Beagles*. Os tumores adrenais são observados mais frequentemente em raças de grande porte^{51,57}, sendo que 50% dos cães afetados pesa mais de 20kg.⁵¹ Não parece haver nenhuma diferença significativa no sexo dos animais afetados pelo HAC-HD.⁵¹ Alguns autores referem que os tumores adrenais parecem ser mais frequentemente diagnosticados em fêmeas.^{51,57}

3. Anatomia, histologia e fisiologia

As glândulas endócrinas são glândulas sem ducto que produzem hormonas, que são libertadas na circulação e transportadas até recetores distantes em vários órgãos. Algumas hormonas vão diretamente para as suas células alvo, através do fluido intersticial (ex.: sistema gastroenteropancreático). A maior parte das glândulas endócrinas libertam as suas hormonas em veias pós-capilares que não drenam para a veia porta, mas que circulam por via sistémica antes de chegarem ao fígado.⁵⁸ Cada glândula tem a sua função, juntas colaboram com o sistema nervoso na manutenção do ambiente interno, assegurando respostas gerais e específicas apropriadas aos estímulos externos e internos. Ao contrário das ações do sistema nervoso, as ações provocadas pelas hormonas tendem a ser mais lentas e com um efeito mais prolongado.⁵⁹ As hormonas ligam-se a recetores específicos que se encontram nos seus locais alvo, de modo a aumentar ou diminuir a atividade nos órgãos, tecidos ou células alvo. As glândulas endócrinas funcionam em complementaridade com o sistema nervoso autónomo, que se costuma designar por “sistema neuroendócrino”.⁵⁸

3.1. Hipotálamo

O hipotálamo é o elo de ligação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. O hipotálamo é uma área do diencefalo que forma a porção inferior do terceiro ventrículo^{57,60} (formando as paredes inferiores e laterais deste). É limitado cranialmente pelo quiasma ótico, caudalmente pelos processos mamilares, lateralmente pelos lobos temporais e dorsalmente pelo tálamo.⁶⁰ O infundíbulo e a neuro-hipófise representam uma extensão do hipotálamo ventralmente para o interior da hipófise.⁶¹

O hipotálamo produz péptidos e aminas que atuam sobre a hipófise para que esta produza: hormonas trópicas (como a ACTH) que atuam noutro tecido endócrino levando à produção de outras hormonas (como o cortisol); e hormonas que atuam diretamente nos tecidos (como a prolactina (PRL)). O hipotálamo é ainda o cerne do controlo da maioria das vias de controlo do sistema nervoso autónomo.⁶¹ Internamente, o hipotálamo contém uma série de núcleos associados ao sistema nervoso visceral e à regulação hormonal.⁵⁹ As vias endócrinas funcionam através de células neurosecretoras, cujos produtos são transportados na corrente sanguínea para os órgãos alvo, onde atuam diretamente ou são transportados até à hipófise pelos vasos portais, onde levam à libertação de hormonas.⁶⁰

3.2. Hipófise

A hipófise é por vezes descrita como a glândula mestre ^{58,59,62} pois produz hormonas que vão influenciar diretamente a atividade de outras glândulas endócrinas.^{59,62} A hipófise é um corpo elipsoidal escuro que mede cerca de 10mm x 7,5mm x 5mm num cão de tamanho médio.⁵⁹

A hipófise tem um papel fundamental na regulação do sistema endócrino. É um pequeno órgão ímpar, que se encontra suspenso, pelo infundíbulo, por baixo do diencéfalo (na fossa hipofisária da *sella turcica* do osso esfenóide, entre o quiasma ótico e os corpos mamilares).⁵⁸ A hipófise encontra-se ligada ao hipotálamo por um pedículo, que é a ligação entre a hipófise e o sistema nervoso central.⁶³ Este pedículo que persiste como uma ligação ao cérebro inclui uma extensão do terceiro ventrículo.⁵⁹

A hipófise é constituída por duas partes, que têm origens embriológicas diferentes e funções diferentes: a neurohipófise e a adenohipófise.⁵⁸ A neurohipófise, a parte de origem nervosa, desenvolve-se a partir de uma invaginação ventral da ectoderme neural do assoalho do diencéfalo. A adenohipófise, a parte de origem ectodérmica, origina-se a partir da bolsa de Rathke, a qual tem origem a partir da ectoderme do teto da boca primitiva que cresce em direção cranial.^{61,63,64}

3.2.1. Neurohipófise

A neurohipófise ou hipófise posterior encontra-se caudalmente à adenohipófise.⁵⁸ Esta é constituída por uma porção volumosa, a *pars nervosa* e pelo seu pedículo de fixação ao hipotálamo, o infundíbulo. A *pars nervosa* não contém células secretoras, apresentando um tipo específico de célula glial muito ramificada (pituícito).⁶³ Estes neurónios diferem dos neurónios envolvidos na transmissão de resposta neural de diferentes formas: os neurónios neurosecretores não inervam outros neurónios, apesar de serem inervados; os produtos dos neurónios neurosecretores são libertados no sangue; estes produtos podem atuar a grandes distâncias dos neurónios neurosecretores. Ao contrário das hormonas da hipófise anterior (adenohipófise), que influenciam outros tecidos a produzir hormonas, as hormonas do lobo posterior podem provocar diretamente uma resposta no tecido-alvo.⁶¹

A neurohipófise contém inúmeras fibras nervosas não-mielinizadas, cujos corpos celulares se encontram nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo. Estes convergem na proeminência mediana (que é o limite ventral do terceiro ventrículo) e formam o eixo hipotálamo-hipofisário. Os axónios atravessam o estreito pedículo infundibular até à *pars nervosa* (processo infundibular).^{61,64} As suas neurosecreções movimentam-se ao longo dos axónios e acumulam-se nas regiões terminais das fibras nervosas como corpúsculos de Herring, que são mais visíveis ao microscópio com métodos de coloração especiais ⁶⁴ (como a hematoxilina crômica de Gomori).⁶³

Globalmente a *pars nervosa* apresenta fibras não-organizadas, e os axónios não são individualizáveis. Encontram-se disseminados entre as fibras nervosas vários pituícitos (células

neurogliais) que possuem núcleos redondos a ovais e processos citoplasmáticos longos. O seu citoplasma só é distinguível das fibras nervosas com colorações específicas.⁶⁴

A *pars nervosa* funciona como armazenamento e transmissão de oxitocina (OT) e arginina-vasopressina ou hormona antidiurética (ADH).^{61,63} Embora antes se pensasse que as fibras dos núcleos supraópticos do hipotálamo estavam relacionadas principalmente com a secreção de ADH enquanto a maioria das fibras dos núcleos paraventriculares do hipotálamo estariam envolvidas na secreção de OT⁶³ evidências indicam que ambas as hormonas são produzidas em ambos os núcleos.⁶¹ Estas hormonas são transmitidas ao longo dos axónios através da circulação neuro-hipofisária até à circulação principal.⁵⁹

3.2.2. Adenohipófise

A hipófise anterior não tem ligação anatómica ao sistema nervoso, esta encontra-se subdividida em três porções: a mais volumosa é a *pars distalis* ou lobo anterior; a porção cranial que envolve o infundíbulo é a *pars tuberalis*; e a *pars intermedia* é uma zona intermediária entre a neurohipófise e a *pars distalis*, que se encontra separada desta última pelo sulco restante da bolsa de Rathke.⁶³

Em termos histológicos, o parênquima da *pars distalis* consiste num conjunto de cordões de células irregulares separados por sinusoides e por pouco tecido conjuntivo. Aqui encontramos dois tipos de células parenquimatosas: cromóforas (caracterizadas por uma pequena quantidade de citoplasma que se apresenta pouco corado com as colorações de rotina) e cromófilas (com maior quantidade de citoplasma, que cora mais facilmente). As cromófilas são classificadas como acidófilas (células alfa) e basófilas (células beta). As basófilas tendem a ser maiores que as acidófilas. A *pars intermedia* consiste predominantemente em células basófilas. Encontram-se frequentemente presentes folículos com colóide. A *pars tuberalis* é constituída principalmente por cordões, grupos e folículos de pequenas células ligeiramente basófilas.⁶⁴

As células da adenohipófise podem seguir um de três caminhos de diferenciação celular: 1) células que expressam pró-opiomelanocortina (POMC), levando à produção de ACTH e hormona estimulante de melanócitos (MSH) por células corticotróficas e melanotróficas, respetivamente; 2) células gonadotróficas que produzem hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH); 3) linhas celulares dependentes do fator de transcrição pituitário 1 (Pit1 – Pituitary transcription factor 1) como células somatotróficas, lactotróficas e tireotróficas, que levam à produção de hormona de crescimento ou somatotropina (GH), PRL e tireotropina (TSH), respetivamente.⁶⁵ A hipófise tem o seu próprio sistema portal que é responsável pelo transporte das hormonas desde os núcleos do hipotálamo até à adenohipófise.^{58,59}

3.3. Glândulas adrenais

As glândulas adrenais têm uma localização retroperitoneal ⁵⁹ encontram-se situadas junto à extremidade anterior dos rins, dentro de uma cápsula de tecido conjuntivo denso e irregular que por vezes contém músculo liso. É possível encontrar trabéculas finas projetando-se parcialmente para o interior do parênquima.⁶⁴ Num cão de tamanho médio elas medem aproximadamente 25mm x 10mm x 5mm. A glândula adrenal esquerda é a maior e apresenta uma forma bilobada.⁵⁹ Esta encontra-se adjacente à superfície lateral da aorta, delimitada cranialmente pela artéria mesentérica cranial e a artéria celiaca e caudalmente pela artéria e veia renal esquerda.⁶⁶ A glândula adrenal direita apresenta uma forma triangular, também bilobada. Encontra-se mais cranial que a adrenal esquerda, tal como o rim correspondente.⁵⁹ Esta está em contacto com a superfície lateral da veia cava caudal, delimitada ventralmente pelo lobo caudado do fígado e dorsalmente pela musculatura sub-lombar e pelo pilar diafragmático direito. As artérias frénico-abdominais passam dorsalmente a cada glândula adrenal enquanto as veias frénico-abdominais passam ventralmente.⁶⁶

As glândulas adrenais são compostas por córtex periférico e medula central,^{51,64} podendo ser consideradas duas glândulas diferentes.^{57,62,63} Estas duas glândulas têm origens embriológicas distintas. O córtex tem origem no epitélio celomático, sendo, portanto, mesodérmico, enquanto a medula é de origem neuroectodérmica uma vez que é formada por uma parcela de células que migraram da crista neural de modo a fornecer neurónios dos gânglios simpáticos periféricos.^{59,63}

3.3.1. Circulação sanguínea

As glândulas adrenais recebem várias artérias. Os ramos dessas artérias formam um plexo subcapsular onde tem origem três grupos de vasos capilares: 1) artérias da cápsula; 2) artérias do córtex, que se ramificam entre as células da camada cortical, acabando por formar capilares sanguíneos que alcançam vasos capilares da camada medular; e 3) artérias da zona medular, que atravessam o córtex e se ramificam, formando uma extensa rede de capilares na medula.⁶³

Portanto, a medula tem um fornecimento duplo de sangue, tanto arterial (pelas artérias medulares) como venoso (pelos capilares derivados das artérias do córtex). O endotélio capilar assemelha-se a uma rede muito fina, existindo uma lâmina basal contínua por baixo do endotélio. Os capilares da medula, juntamente com os vasos capilares que vêm do córtex, formam as veias medulares que se unem para formar as veias adrenais. Estas veias, normalmente, terminam na veia cava inferior do lado direito e na veia renal do lado esquerdo.⁶³

3.3.2. Córtex adrenal

As hormonas produzidas no córtex adrenal são conhecidas como esteroides, são hormonas lipídicas formadas a partir do cortisol.^{62,63} Os esteroides produzidos pelo córtex podem

ser divididos em três grupos de acordo com as suas ações fisiológicas principais: os glucocorticoides, os mineralocorticoides e os andrógenos.⁵¹

O córtex encontra-se dividido em 3 zonas^{57,63,67} sendo cada zona responsável por produzir diferentes hormonas.⁶⁷ A *zona glomerulosa* é a mais externa. Em carnívoros as células parenquimatosas são colunares e distribuem-se em arcos.^{63,64} Esta zona produz mineralocorticoides, que ajudam a regular o equilíbrio electrolítico.^{51,67} É nesta camada que é produzida a aldosterona, o principal mineralocorticoide.^{57,63} A *zona fasciculata* é a mais extensa do córtex adrenal, sendo formada por cordões de células cuboides ou poliédricas dispostas radialmente. Estes cordões têm a espessura de uma ou duas células e encontram-se separados por sinusoides. O citoplasma destas células tem uma aparência espumosa (em preparações histológicas) devido à presença de inúmeros vacúolos lipídicos.^{63,64} Devido à presença destes vacúolos, estas células também são conhecidas por espongíócitos.⁶³ A *zona fasciculata* produz glucocorticoides que são importantes no metabolismo da glucose e na resposta ao stresse.⁶⁷ A *zona reticularis* é a mais interna, que se apresenta como uma rede irregular de cordões de células anastomosadas cercadas por sinusoides.^{63,64} Nesta zona há a produção de alguns glucocorticoides, mas também a produção de andrógenos.⁶⁷ A *zona reticularis* produz apenas pequenas quantidades de hormonas sexuais, e com pouca atividade androgénica.⁵¹ O principal andrógeno produzido nesta zona é a desidroepiandrosterona.⁶³ É possível a visualização das diferentes zonas do córtex das glândulas adrenais e a sua vascularização na Figura 3.

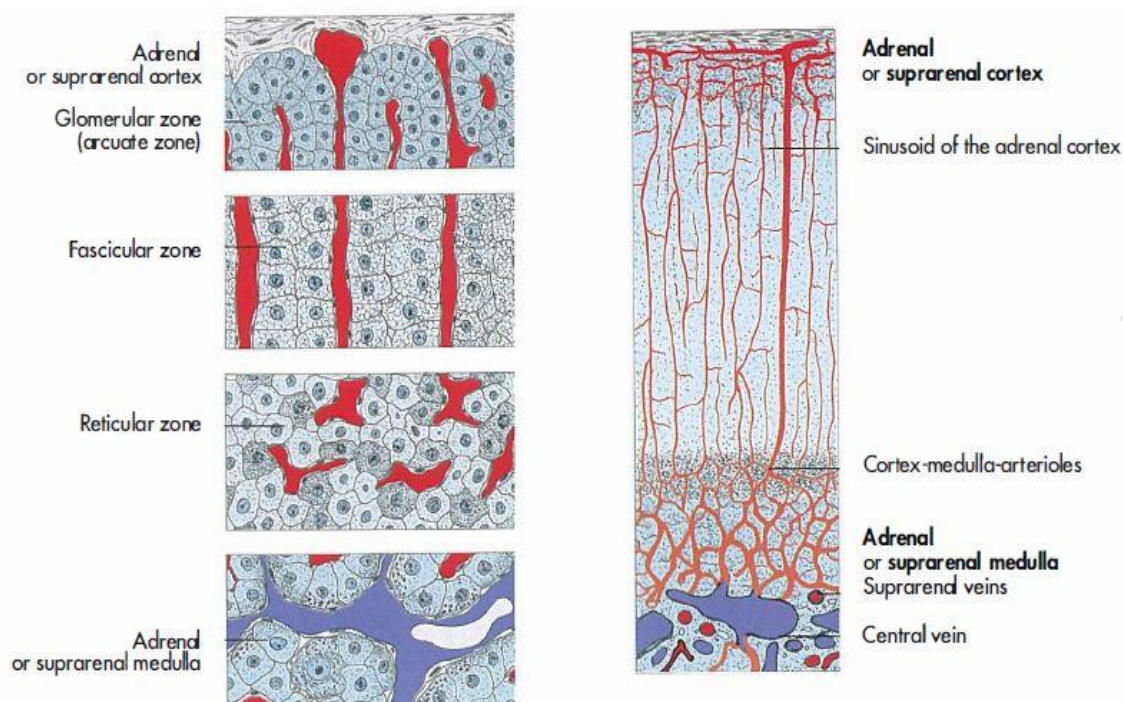


Figura 3 - Esquema ilustrativo das diferentes zonas das glândulas adrenais e a sua vascularização. (Adaptado de Koning & Liebich, 2004)

3.3.3. Medula adrenal

A medula adrenal é composta predominantemente por células cromafins⁶⁴ (que adquirem esta designação pela sua marcada afinidade pelos sais de crómio e por outros metais pesados)⁵⁹, que são células colunares ou poliédricas que formam aglomerados e cordões anastomosados separados por sinusoides.⁶⁴ É possível a visualização da medula das glândulas adrenais e a sua vascularização na Figura 3. Nos mamíferos domésticos é possível distinguir frequentemente a zona medular externa e interna. A zona externa apresenta células maiores e coradas mais intensamente em relação à zona interna. Células ganglionares, individuais ou em grupos, encontram-se espalhadas por toda a medula. Uma vez que o córtex e a medula se interdigitam na sua junção é possível observar projeções da zona reticulada na medula.⁶⁴

A medula da glândula adrenal produz neurotransmissores: a adrenalina (ou epinefrina) e a noradrenalina (ou norepinefrina), que são catecolaminas. A adrenalina estimula o sistema nervoso simpático, enquanto a noradrenalina influencia a pressão sanguínea. A medula adrenal coordena a resposta do corpo ao stresse agudo juntamente com o sistema nervoso autónomo.^{58,59}

3.4. Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

O hipotálamo e a hipófise formam um complexo funcional que ultrapassa a ligação entre a neurologia e endocrinologia. Este complexo tem três características: 1) um sistema neuroendócrino ligado a um sistema endócrino por uma circulação portal. O sistema neuroendócrino consiste em aglomerados de péptidos e monoaminas produzidos por células na porção interior e intermédia do hipotálamo ventral. Os seus produtos são transportados por fibras nervosas até às fibras nervosas terminais na camada exterior da eminência mediana. Aí são libertados nos capilares do sistema portal hipotalâmico-hipofisário para serem transportados para o lobo anterior da hipófise (adenohipófise) onde regulam a produção e secreção de hormonas; 2) uma via secretora em que as hormonas são produzidas por neurónios no hipotálamo anterior e transportadas por fibras nervosas que atravessam o hipotálamo ventral e o pedículo da hipófise terminando nos vasos sanguíneos presentes no lobo posterior (neurohipófise). As hormonas da neurohipófise são armazenadas em vesículas secretoras nas extremidades terminais das fibras nervosas e libertadas na circulação sistêmica como resposta a um estímulo apropriado; 3) a *pars intermedia* é diretamente innervada predominantemente por fibras nervosas aminérgicas do hipotálamo. Este controlo neurológico direto é em grande parte uma influência tónica (dopaminérgica) inibitória.⁶⁵

A *pars distalis* é responsável pela secreção de hormonas que controlam outros órgãos endócrinos. De modo a entender o controlo da secreção de hormonas pela *pars distalis* é necessário conhecer o fornecimento sanguíneo da hipófise. Este é realizado por dois grupos de artérias que se originam de cada artéria carótida interna: a artéria hipofisária rostral (direita e esquerda) que irriga a eminência mediana e o infundíbulo; e a artéria hipofisária caudal (direita e esquerda) que irriga a neuro-hipófise, essencialmente, mas que também envia alguns ramos

para o pedículo da hipófise.^{63,65} No infundíbulo a artéria hipofisária rostral forma o plexo capilar primário, em que as células endoteliais são fenestradas.⁶³ A barreira hematoencefálica encontra-se incompleta na zona da eminência mediana, permitindo que proteínas, hormonas peptídicas e outras partículas se movam para o espaço intercapilar e para junto das terminações nervosas que aí se encontram. Estes terminais nervosos respondem a estímulos humorais e neurais, libertando fatores de libertação e inibição no sistema portal.⁶⁵ Estes capilares unem-se numa série de vasos que percorrem o pedículo da hipófise, onde se ramificam novamente formando o plexo capilar secundário em torno das células do lobo anterior da hipófise (adenohipófise).^{63,65} As artérias hipofisárias caudais irrigam o lobo posterior da hipófise (neurohipófise). A partir do plexo primário do lobo posterior o sangue flui não só para o sistema circulatório, mas também para o lobo anterior e hipotálamo. A vascularização interna da hipófise não se encontra completamente esclarecida, mas parece haver algum grau de fluxo circulatório do lobo anterior para o lobo posterior e daí para o infundíbulo e de volta para o lobo anterior. A vascularização da *pars intermedia* encontra-se intimamente ligada à do lobo posterior, mas enquanto o lobo posterior tem um suprimento sanguíneo elevado, a *pars intermedia* tem pouca vascularização.⁶⁵

Este sistema, composto por dois sistemas venosos é denominado de sistema portal hipofisário. O fornecimento de sangue da *pars distalis* é feito de sangue vindo principalmente do infundíbulo através do sistema porta-hipofisário e em menor quantidade por alguns ramos da artéria hipofisária inferior.⁶³

3.5. Regulação hormonal

O hipotálamo e o sistema nervoso central (SNC) controlam a hipófise, através de neurotransmissores que libertam as hormonas hipofisiotrópicas - hormona libertadora de corticotrofina (CRH- *corticotropin hormone releasing*) e ADH - no sistema portal hipotálamo-hipofisário, para a hipófise anterior, onde vão estimular as células corticotróficas a produzir ACTH.^{50,52}

A ACTH é uma hormona peptídica de cadeia única com 39 aminoácidos, que se origina a partir da sua molécula precursora, a POMC.^{50,52} Outros fragmentos da POMC são biologicamente ativos: β -lipoproteínas, β -endorfinas, α e γ -MSH, péptido de junção e fragmento N-terminal.⁵² A POMC é produzida na *pars distalis* e na *pars intermedia*, no entanto, os produtos diferem, bem como a regulação da secreção de ACTH.^{52,57} Na *pars distalis*, a ACTH é estimulada pela CRH e é inibida pelos glucocorticoides (cortisol). Na *pars intermedia*, apenas as células "B" libertam ACTH através da clivagem da POMC (originando também β -lipoproteínas), que é regulada por inibição dopaminérgica.⁵² A *pars distalis* é a principal responsável pela secreção de ACTH⁵⁰, no entanto a *pars intermedia* também contribui para a ACTH circulante.⁶⁸

A produção de glucocorticoides pelas glândulas adrenais é regulada pela ACTH produzida na adenohipófise.^{51,67} A ACTH liga-se aos recetores que se encontram na superfície das células da *zona fasciculata* e *reticularis* e estimula a atividade da **adenil ciclase** aumentando a adenosina monofosfato cíclica que estimula a síntese de cortisol.⁶⁷

As hormonas produzidas pela adenohipófise são de libertação pulsátil. O SNC regula tanto o número como a amplitude das libertações de ACTH, que variam entre seis a 12 pulsos num período de 24 horas.⁵⁰

3.6. Síntese e secreção de corticosteroides

Os esteroides representam uma classe de hormonas que são lipofílicas. Eles têm uma base comum com quatro anéis, com 17 átomos de carbono e derivam do colesterol.⁶¹

A síntese de colesterol é realizada principalmente a partir de acetil-coenzima A e ocorre no retículo endoplasmático liso em vários locais do corpo, especialmente no fígado. A maior parte do colesterol utilizado pelas células do córtex adrenal vem do plasma.⁶³ O colesterol é usado na síntese dos esteroides ou pode ser esterificado, sendo que os ésteres de colesterol funcionam como um armazenamento desta hormona.^{61,69} O córtex adrenal tem muitos recetores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL – *low density lipoproteins*).⁵⁰ As LDL entram nas células adrenocorticais através dos recetores de membrana, e através da degradação das LDL por enzimas lisossómicas, o colesterol é libertado, servindo como composto inicial para a esteroidogénese.⁶¹

As enzimas do citocromo P-450 são responsáveis pela maioria das conversões enzimáticas desde o colesterol até às diferentes hormonas esteroides. Estas enzimas são hemoproteínas que se ligam às membranas que catalisam oxidações, incluindo a clivagem oxidativa da molécula precursora. O seu nome advém da capacidade do seu grupo heme refletir a luz a um comprimento de onda de 450 nm após redução do ferro heme.⁵⁰ A síntese das diferentes hormonas esteroides a partir do colesterol requer uma série de reações enzimáticas que modificam o tipo e a posição dos grupos laterais ligados à estrutura do colesterol ou alteram o grau de saturação dentro dos anéis. Cada transformação do colesterol para um tipo específico de hormona requer enzimas que podem ser encontradas na mitocôndria ou no retículo endoplasmático.⁶⁹ O controlo do movimento dos esteroides entre os diferentes compartimentos celulares durante o processo de síntese não é bem compreendido.⁶¹

Inicialmente ocorre a hidrólise do éster de colesterol. O primeiro passo na síntese de esteroides ocorre no interior da mitocôndria e envolve uma enzima (colesterol desmolase) que faz a clivagem enzimática da cadeia lateral do colesterol (que tem 27 átomos de carbono) num esteroide com 21 átomos de carbono, a pregnenolona, um precursor comum a todos os esteroides. Esta hormona pode seguir por diferentes vias esteroidogénicas de modo a originar diferentes esteroides.⁶¹ Podemos observar os processos da síntese de esteroides na Figura 4.

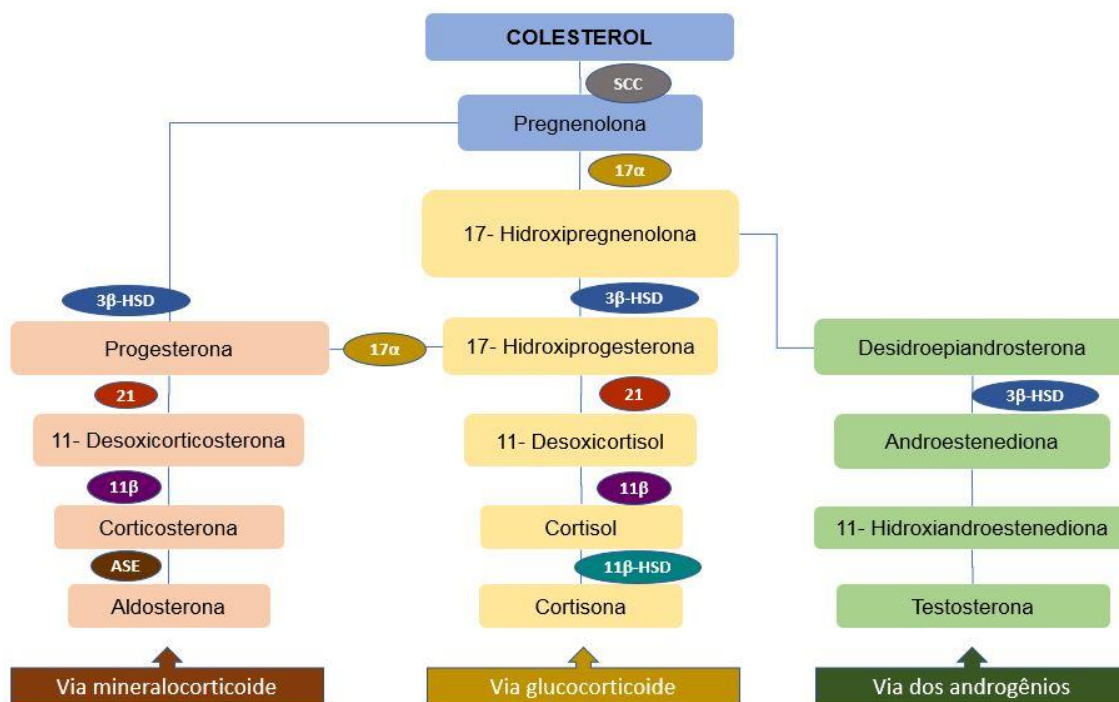


Figura 4- Esquema ilustrativo das diferentes vias de síntese dos esteroides. Legenda: SCC – enzima que cliva a cadeia principal de colesterol (Side Chain Clivage); 17α - 17α-hidroxilase; 3β-HSD - 3βhidroxisteroide desidrogenase; 21 – 21-hidroxilase; 11β - 11β-hidroxilase; ASE – enzima mitocondrial sintetizadora de aldosterona; 11β-HSD - 11βhidroxisteroide desidrogenase. (Adaptado de Klein,2013; Ramsey,2010; Kooistra et al, 2010; Sieber-Ruckstuhl et al, 2006)

O sistema enzimático 3β-hidroxisteroide desidrogenase é importante na formação de cortisol e aldosterona. Ele é responsável pela conversão da pregnenolona em progesterona, da 17-hidroxipregnenolona (17-OH pregnenolona) em 17-hidroxipogesterona (17-OH progesterona) e da desidroepiandrostenediona (DHEA) em androstenediona.^{70,71} A pregnenolona e a progesterona sofrem hidroxilação pela 17α-hidroxilase, dando origem à 17-OH pregnenolona (que é um precursor comum dos glucocorticoides e androgênios adrenais) e à 17-OH progesterona, respectivamente.^{50,52,57,71} A enzima 21-hidroxilase diferencia os corticosteroides adrenais dos esteroides da família da progesterona.^{57,71} A transformação de 11-desoxicorticosterona e de 11-desoxicortisol em corticosterona e cortisol, respectivamente ocorre através da enzima 11β-hidroxilase.⁷¹ O sistema enzimático 11β-hidroxisteroide desidrogenase (11β-HSD) é o responsável pela interconversão do cortisol em cortisona.⁵⁰

As hormonas esteroides não podem ser armazenadas após a sua formação.^{50,57,63,69} Quando estas hormonas esteroides lipossolúveis se formam, após estimulação pela ACTH^{50,57,63} difundem-se através da membrana plasmática lipídica das células esteroideogénicas e entram no sistema circulatório. Apenas o colesterol é armazenado em quantidades significativas dentro destas células.⁶⁹

3.7. Transporte, distribuição e metabolização dos glucocorticoides

As hormonas esteroides são lipofílicas e por isso têm uma solubilidade limitada em soluções aquosas.⁶¹ Estas hormonas são transportadas na circulação sanguínea através da associação com vários tipos de proteínas plasmáticas.^{50,61} Algumas destas proteínas têm alta afinidade para se ligarem a um esteroide em particular.⁵⁰ A globulina específica – transcortina – tem alta afinidade para o cortisol e corticosterona mas também serve de veículo de transporte para a progesterona, apesar de ter uma menor afinidade para esta hormona.⁶¹ Cerca de 75% do cortisol plasmático encontra-se ligado à transcortina e outros 15% encontram-se ligados à albumina e a eritrócitos (que têm menor afinidade).^{50,57} Apenas seis a 14% do cortisol encontra-se no seu estado livre, ou seja, biologicamente ativo.⁵⁰

As proteínas transportadoras que têm elevada afinidade para as hormonas esteroides têm pouca capacidade para as transportar devido à sua baixa concentração plasmática. Por outro lado, a classe das albuminas tem baixa afinidade para hormonas esteroides, mas uma elevada capacidade para o transporte das mesmas devido à sua elevada concentração no plasma. As hormonas devem-se encontrar na sua forma livre, ou não ligadas a proteínas, antes de poderem penetrar nas células alvo e poderem desencadear a sua atividade biológica. Isto é alcançado através do estabelecimento do equilíbrio entre os níveis de hormonas ligadas a proteínas e as hormonas livres. Quando os esteroides livres são usados, rapidamente ocorre a dissociação de hormonas esteroides ligadas a proteína para a sua forma livre.⁶¹ As proteínas plasmáticas desempenham um papel importante, uma vez que evitam rápidas variações na concentração plasmática de cortisol. Elas restringem o fluxo de cortisol ativo para as células alvo e previnem a sua rápida degradação metabólica e excreção.⁵⁰

Cada tipo de hormona esteroide liga-se a um recetor específico, sendo que os mineralocorticoides se ligam aos recetores de mineralocorticoides e os glucocorticoides se ligam aos recetores de glucocorticoides.⁶⁹

A atividade das hormonas é limitada pelo seu metabolismo. O tempo de semi-vida do cortisol é cerca de 60 minutos. O metabolismo dos esteroides normalmente envolve a redução de moléculas, seguida pela conjugação de sulfatos e glicuronídeos, que aumenta a solubilidade dos esteroides em água, permitindo que sejam eliminados pela urina.^{57,61} O fígado e os rins são os principais locais de metabolismo dos corticosteroides. No cão a maioria dos metabólitos inativos e conjugados são excretados sobre a forma de glicuronídeos pelo rim, enquanto no gato a excreção é em grande parte através da biliar, como sulfatos. Um a dois por cento do total de cortisol excretado ocorre de forma inalterada pela urina.⁵⁰

3.8. Mecanismos de ação dos glucocorticoides

Os esteroides são moléculas com baixo peso molecular e solúveis em lípidos, por isso, podem-se difundir pela membrana celular de qualquer célula no organismo e não são excretados por exocitose.⁶³ As células alvo têm recetores específicos para uma hormona em particular. No caso das hormonas esteroides, estas penetram pela membrana plasmática e, no cito-

plasma, interagem com recetores citosólicos das células alvo. Para além da especificidade dos recetores, estes apresentam elevada afinidade para as suas respectivas hormonas. Estas características dos recetores permitem que as hormonas se encontrem em baixas concentrações no sangue, mas sejam eficazes em induzir respostas nos tecidos. Quanto maior a afinidade do recetor, mais longa será a resposta biológica. Para o término da ação é necessária uma dissociação das hormonas ao recetor, que ocorre frequentemente como resultado da diminuição da concentração plasmática das mesmas.⁶¹

Após a hormona esteroide estar ligada ao recetor, ela é capaz de interagir com a célula. A interação entre o recetor e o esteroide resulta na ativação do complexo de translocação para o núcleo, onde o complexo hormona-recetor interage com sítios específicos da cromatina. O resultado é a produção de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), que quando é transportado para os ribossomas, dirige a síntese para as proteínas que produzem o efeito biológico desejado.⁶¹

O cortisol tem mais efeitos no organismo do que qualquer outra hormona.⁵¹ Este é o principal glucocorticoide produzido na zona *fasciculata*. A corticosterona é produzida em menores quantidade na maioria dos mamíferos. O cortisol liga-se aos recetores nucleares e estimula ou inibe a expressão de genes específicos. O cortisol é considerado uma hormona do stresse, sendo que o stresse é uma resposta do organismo a uma mudança. Esta mudança tanto pode ser uma alteração ambiental como a necessidade de o organismo combater uma infeção.⁶⁷

Um dos efeitos metabólicos principais dos glucocorticoides é a síntese de mRNA's, que leva à síntese de enzimas essenciais na gluconeogénese, como piruvato-carboxilase, frutose-1,6-bifosfato e frutose-6-fosfatase. Isto leva a um aumento no glicogénio hepático. Especialmente em jejum, os glucocorticoides contribuem para a manutenção da normoglicémia através da gluconeogénese e pela libertação de substrato. Isto é alcançado pelos glucocorticoides, que atuam no tecido adiposo estimulando a lipólise, de modo a aumentar os níveis de ácidos gordos no sangue. Os glucocorticoides também atuam no músculo e noutros tecidos para estimular a degradação de proteínas de modo a aumentar os níveis de aminoácidos no sangue.^{50,61,67} Eles inibem a absorção e o metabolismo da glucose nos tecidos periféricos, particularmente nas células musculares e adiposas.⁶¹ Para além disto, também diminuem a sensibilidade do tecido adiposo e do tecido linfóide à insulina, diminuindo a quantidade de glucose que é removida do sangue por estes tecidos. Deste modo, existe mais glucose no sangue disponível para o cérebro e músculos.⁶⁷

O cortisol inibe a síntese de DNA e atrasa o crescimento. Este também potencializa a ação do glucagon e da epinefrina no metabolismo da glucose. Estas ações podem ser uma forma de adaptação para desviar a energia e os aminoácidos dos mecanismos de crescimento de modo a assegurar a existência de recursos disponíveis para o organismo durante o período de stresse (elevadas concentrações de cortisol).⁶⁷

Em elevadas concentrações, o cortisol é imunossupressor. Ele inibe a produção de prostaglandinas pelos tecidos lesionados e diminui a produção de histamina pelos mastócitos.

O cortisol diminui a fagocitose e inibe a formação de anticorpos. Esta hormona estabiliza as membranas lipossomais dos granulócitos, impedindo a libertação de enzimas proteolíticas que danificam os tecidos. Provoca ainda a perda de L-selectina em neutrófilos e linfócitos, evitando a libertação destas células para o local de infeção. Estas ações anti-inflamatórias reduzem lesões aos tecidos, que podem ocorrer quando existe uma resposta inflamatória prolongada. Frequentemente são administrados glucocorticoides sintéticos de modo a parar a resposta inflamatória que já ultrapassou a fase benéfica, em que eliminou os micróbios invasores, e que já está a causar danos excessivos aos tecidos. Uma produção prolongada de cortisol causa atrofia do timo e linfopenia.⁶⁷

O cortisol também tem efeitos a nível neurológico e psicológico. Inicialmente causa euforia e aumento de apetite, mas é seguido por depressão.⁶⁷ O cortisol inibe a libertação de ADH e aumenta a taxa de filtração glomerular, aumentando a quantidade de água eliminada na urina. Isto causa PD e PU devido à perda de água do organismo.^{57,67} Os glucocorticoides inibem ainda a secreção de ACTH e estimulam a secreção do ácido gástrico.⁵⁷

Os glucocorticoides, como o cortisol, têm alguma atividade mineralocorticoide, como o facto de conseguirem interagir com os recetores dos mineralocorticoides e ter os mesmos efeitos que a aldosterona. Eles não apresentam a mesma afinidade para os recetores que a aldosterona, mas podem exercer algumas das suas atividades. A aldosterona, também apresenta alguma atividade glucocorticoide. Os corticosteroides sintéticos usados em medicina veterinária normalmente são mais específicos e apenas estimulam as ações dos glucocorticoides ou dos mineralocorticoides.^{57,67}

3.9. Retrocontrolo negativo

Os sistemas de controlo por *feedback* evoluíram de modo a que as concentrações das hormonas são monitorizadas de modo a aumentar ou diminuir a secreção de determinada hormona por um órgão endócrino. O sistema de retrocontrolo mais comum é o *feedback* negativo.⁶¹ Este sistema funciona da seguinte maneira: se as concentrações no sangue estiverem abaixo do limite fisiológico mínimo, a libertação de hormonas pelo hipotálamo aumenta. Isto leva a um aumento na produção de hormonas trópicas pela hipófise e consequentemente ao aumento de secreção de hormonas pelos órgãos alvo. Por outro lado, se a concentração de hormonas aumenta acima do limite fisiológico máximo, existe uma inibição na produção de hormonas pelo hipotálamo, a produção de hormonas trópicas pela hipófise diminui, e a produção de hormonas pelo órgão alvo também diminui, consequentemente.⁵⁷

Os glucocorticoides inibem a libertação de CRH e ADH pelo hipotálamo e pelo SNC, que por sua vez leva à diminuição de ACTH pela hipófise, este mecanismo é um sistema de retrocontrolo negativo ou *feedback* negativo. Existem evidências que indicam que os glucocorticoides também têm um efeito de inibição ao nível da hipófise. A potência de determinado glucocorticoide como inibidor da ACTH, num sistema de retrocontrolo negativo, está diretamente relacionado com a sua potência como glucocorticoide. Como é o caso do cortisol comparativa-

mente à corticosterona, em que o primeiro tem um maior poder como glucocorticoide, logo tem um maior poder de inibição.^{50,57}

O sistema de retrocontrolo negativo que regula os glucocorticoides não mantém a concentração das hormonas uniforme ao longo do dia. Os padrões de sono e de atividade sobrepoem-se a este sistema, existindo um ritmo circadiano, em que as concentrações de glucocorticoides são mais baixas ao fim do dia e mais elevadas no início do dia. O stress também pode alterar o sistema de retrocontrolo negativo dos glucocorticoides.⁶¹ A resposta ao stress é originada no SNC que aumenta a produção de CRH e ADH. Esta resposta é imediata, havendo um aumento brusco na concentração de cortisol no sangue.^{50,61}

3.10. Mineralocorticoides

Os principais efeitos dos mineralocorticoides são o equilíbrio eletrolítico e a manutenção da pressão arterial. Estas ações são realizadas ao nível do túbulo distal do rim, através da promoção da retenção de sódio e da secreção de potássio e hidrogénio.⁵⁷ A aldosterona também atua na mucosa gástrica, nas glândulas salivares e sudoríparas, estimulando a absorção de sódio pelas células destes locais.⁶³ O mineralocorticoide mais produzido na zona *glomerulosa* é a aldosterona. Pequenas quantidades do seu precursor, desoxicorticosterona, também são produzidas nesta zona e também têm atividade mineralocorticoide.⁶⁷

A síntese e a secreção da aldosterona são primariamente reguladas por fatores produzidos no órgão alvo, o rim, sendo estes fatores o sistema renina-angiotensina e a concentração plasmática de potássio.^{57,67}

Sempre que a pressão arterial diminui abaixo do normal ou que a perfusão renal diminui, há um aumento na secreção de renina pelo aparelho justaglomerular dos rins. A renina atua sobre o angiotensinogénio (que é uma proteína globular sanguínea libertada no sangue pelo fígado) convertendo-a em angiotensina I. A angiotensina I é hidrolisada em angiotensina II por enzimas que se encontram nos capilares pulmonares. A angiotensina II circula pela corrente sanguínea e quando alcança a zona *glomerulosa* do córtex das glândulas adrenais estimula as suas células a produzirem aldosterona. A angiotensina II tem efeitos independentes da aldosterona, promovendo a vasoconstrição de modo a aumentar a pressão arterial. Também provoca a constrição das arteríolas eferentes dos rins para aumentar a pressão arterial enquanto mantém a perfusão renal glomerular.^{57,67}

Um aumento na concentração plasmática de potássio também tem um efeito direto na estimulação das células da zona *glomerulosa* do córtex das glândulas adrenais para que estas produzam aldosterona.⁶⁷ Por outro lado uma diminuição da concentração plasmática de potássio tem o efeito oposto, diminuindo a produção de aldosterona. Esta estimulação é independente do sistema renina-angiotensina.⁵⁷

Outros mecanismos fisiológicos que regulam a produção de aldosterona incluem a ACTH, a concentração de sódio, o péptido natriurético atrial, a somatostatina, a dopamina e a

vasopressina. No entanto estes mecanismos não têm um impacto suficiente para alterar consideravelmente as suas concentrações séricas.⁷²

3.11. Androgénios

Estas hormonas interagem com os recetores hormonais sexuais masculinos. A testosterona é o androgénio mais importante e é produzido nos testículos. As células da *zona reticularis* produzem DHEA e androstenediona. Estes androgénios não têm uma atividade muito forte na estimulação de características sexuais masculinas comparativamente à testosterona. No entanto, estes androgénios produzidos nas glândulas adrenais podem alcançar vários tecidos, como o tecido adiposo, para serem convertidos em testosterona. Estes também podem ser convertidos em estrogénios, que é a hormona esteroide sexual feminina. As fêmeas necessitam de pequenas quantidades de testosterona para a manutenção da densidade óssea, massa muscular e a expressão de comportamentos de estro.⁶⁷

A produção de androgénios pela glândula adrenal pode ser estimulada pela ACTH, no entanto, parece que a adenohipófise produz outra hormona para estimular a *zona reticularis* a produzir androgénios de origem adrenal - hormona estimuladora de androgénios adrenais.⁶⁷

4. Etiologia e fisiopatologia

O hiperadrenocortisolismo é uma condição comum em cães que pode ser definida como as alterações físicas e bioquímicas que resultam de uma exposição inapropriada e prolongada a altas concentrações de cortisol (livre), independentemente da causa que lhes deu origem.⁷³ O funcionamento normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal encontra-se ilustrado na Figura 5, pela imagem A.

4.1. Hiperadrenocortisolismo hipófise-dependente (HAC-HD)

Cerca de 80 a 85% dos cães com HAC espontâneo têm HAC-HD, derivado de um microadenoma na hipófise, um macroadenoma, hiperplasia das células corticotróficas, ou (muito raramente) por um adenocarcinoma.⁷⁴ Qualquer uma destas alterações leva a uma secreção excessiva de ACTH pela hipófise (mais de 90% dos casos tem um tumor detetável), que resulta numa hiperplasia adrenocortical bilateral com uma secreção excessiva crónica de glucocorticoides.^{51,52} Uma vez que o sistema de retrocontrolo negativo não está a funcionar normalmente (devido à presença de uma alteração na hipófise), a secreção excessiva de ACTH pela hipófise persiste, uma vez que esta não responde ao aumento da secreção de cortisol pelo córtex adrenal, não ocorrendo consequentemente diminuição da produção de ACTH. No entanto a secreção de ACTH continua a ser episódica, resultando em concentrações flutuantes de cortisol, que por vezes, podem-se encontrar no intervalo de referência.^{51,75} Esta informação encontra-se ilustrada na Figura 5, pela imagem B.

Na maioria dos casos de HAC-HD a causa é a hipersecreção de ACTH por um adeno- ma das células corticotróficas.⁷³ Os tumores da hipófise podem ter origem na *pars distalis* (cerca de 70% dos casos) ou na *pars intermedia* (nos outros 30% dos casos).⁵² Os tumores locali-

zados na *pars intermedia* tendem a ser maiores.^{52,73} No entanto, os tumores pituitários nem sempre mantêm as suas características de origem.⁵² A *pars intermedia* encontra-se sobre controlo hipotalâmico neurológico direto, principalmente por inibição dopaminérgica tónica, que inibe a expressão dos recetores de glucocorticoides. Isto explica porque é que o HAC-HD com origem na *pars intermedia* é resistente à supressão com dexametasona.⁷³ Uma vez que os tumores hipofisários de maiores dimensões tendem a ser resistentes à supressão com dexametasona, o tamanho do tumor pode estar relacionado com o grau de insensibilidade do tumor ao controlo pelos glucocorticoides.⁵²

Os tumores hipofisários, histologicamente, são classificados como adenomas (bem delimitados do parênquima adjacente), adenomas invasivos (existe invasão local do parênquima cerebral ou de estruturas adjacentes) ou carcinomas (em que se encontram presentes metástases intra- ou extracranianas).⁵² A maioria dos tumores hipofisários em cães com HAC-HD são microadenomas, definidos como tumores com um diâmetro inferior a 10mm. Apenas cerca de 10 a 15% dos cães têm macroadenomas, no momento do diagnóstico. Estes últimos podem comprimir a restante glândula pituitária e estender-se dorsalmente para o hipotálamo. No entanto, geralmente eles apresentam um crescimento lento e podem não produzir sintomas neurológicos. Embora se encontre referido, os adenocarcinomas das células corticotróficas são raros.⁷⁴ A hiperplasia hipofisária também já foi referida como causa de HAC-HD, no entanto ainda não existem evidências suficientes.⁵²

4.2. Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente (HAC-AD)

Os tumores adrenocorticais (TA's) são responsáveis por 15 a 20% do HAC espontâneo.⁷⁵ Os TA's podem ser endocrinologicamente silenciosos ou ativos (sendo designados por tumores funcionais).⁵⁰ Os tumores funcionais que secretam cortisol fazem-no de forma excessiva, autónoma e aleatória, sem controlo da hipófise. As células neoplásicas não respondem ao retrocontrolo exercido pela ACTH, suprimindo as concentrações séricas de CRH e de ACTH causando atrofia da adrenal contralateral e de todas as células não neoplásicas da glândula adrenal com tumor, devido à ausência de estimulação pela ACTH.^{52,75} Esta atrofia cria uma assimetria no tamanho das glândulas adrenais, que pode ser identificada através de ecografia abdominal.⁷⁵ Esta informação encontra-se ilustrada na Figura 5, pela imagem C.

Foi realizado um estudo para avaliar a expressão dos recetores de ACTH (rACTH), da proteína aguda reguladora da esteroidogénese (STAR – *steroidogenic acute regulatory protein*) e das enzimas que participam na esteroidogénese (ST – *steroidogenic enzymes*) em tumores adrenocorticais caninos produtores de cortisol (TA-pc's). Neste estudo, o mRNA que codifica a STAR, as ST e os rACTH, estavam presentes tanto em glândulas adrenais normais como em TA-pc's. As quantidades de mRNA que codifica a STAR e as ST não apresentaram diferenças significativas entre as glândulas adrenais normais e as glândulas adrenais com adenomas ou carcinomas. Por outro lado, a quantidade de mRNA que codifica os rACTH encontrava-se significativamente mais baixa em carcinomas que em glândulas adrenais normais, enquanto que a

quantidade de mRNA que codifica os rACTH em glândulas adrenais normais e em glândulas adrenais com adenoma não apresenta uma diferença significativa. Concluiu-se que não há um aumento na expressão da STAR e das ST em TA-pc's e que uma diminuição significativa na regulação dos rACTH presente em carcinomas pode estar associada com as características de malignidade de umTA.⁷⁶

Os adenomas e carcinomas adrenocorticais ocorrem aproximadamente com a mesma frequência. Não existem características clínicas ou bioquímicas consistentes que permitam a sua distinção.^{52,74,75} Histologicamente, pode ser difícil distinguir adenomas de carcinomas, a menos que existam evidências de invasão de estruturas adjacentes ou metástases. Tumores benignos são normalmente pequenos, bem circunscritos e parcialmente calcificados.⁵¹ Por outro lado, massas adrenocorticais grandes (mais de 40mm de diâmetro) são mais provavelmente carcinomas.⁷⁵ Os carcinomas adrenocorticais podem envolver estruturas adjacentes, podem ser hemorrágicos e necróticos, apresentando-se muitas vezes calcificados. Os carcinomas, especialmente se localizados na glândula adrenal direita, invadem frequentemente a veia frênico-abdominal e a veia cava caudal, metastizando para o fígado, pulmões e rins.^{51,74}

A maioria dos TA's são unilaterais, no entanto, apesar de raro, também podem ser bilaterais.^{51,74,75} Um TA funcional ou não funcional coexistente com um feocromocitoma na glândula adrenal contralateral é uma causa mais comum de massas adrenais bilaterais. A hiperplasia adrenal macronodular já foi identificada em cães, sendo que as adrenais aparecem aumentadas, com múltiplos nódulos de vários tamanhos.⁷⁵ A hiperplasia adrenal macronodular independente da produção de ACTH é diferente da hiperplasia adrenal difusa, presente em animais com HAC-HD provocada pela estimulação crônica de ACTH devido à existência de um tumor hipofisário.⁵⁵ Segundo um estudo de Juodžiukynienė (2014), as hiperplasias do córtex das glândulas adrenais são a alteração mais frequente (em cães mais velhos) que ocorre nestas glândulas, sendo mais frequentes que as neoplasias adrenais, nomeadamente que os adenomas e carcinomas adrenocorticais. No caso da hiperplasia nodular, esta surge devido a um processo degenerativo, estando associada a um envelhecimento do animal. A hiperplasia difusa indica um aumento da atividade da glândula, que ocorre como resposta do córtex adrenal a uma hiperestimulação pela ACTH (que ocorre na presença de um tumor hipofisário).⁷⁷

Para além do aumento da produção de cortisol, os TA's podem também produzir outras hormonas adrenocorticais em excesso (como hormonas sexuais, aldosterona ou hormonas precursoras envolvidas na síntese de esteroides (como a progesterona e a 17-OH progesterona)).^{50,75}

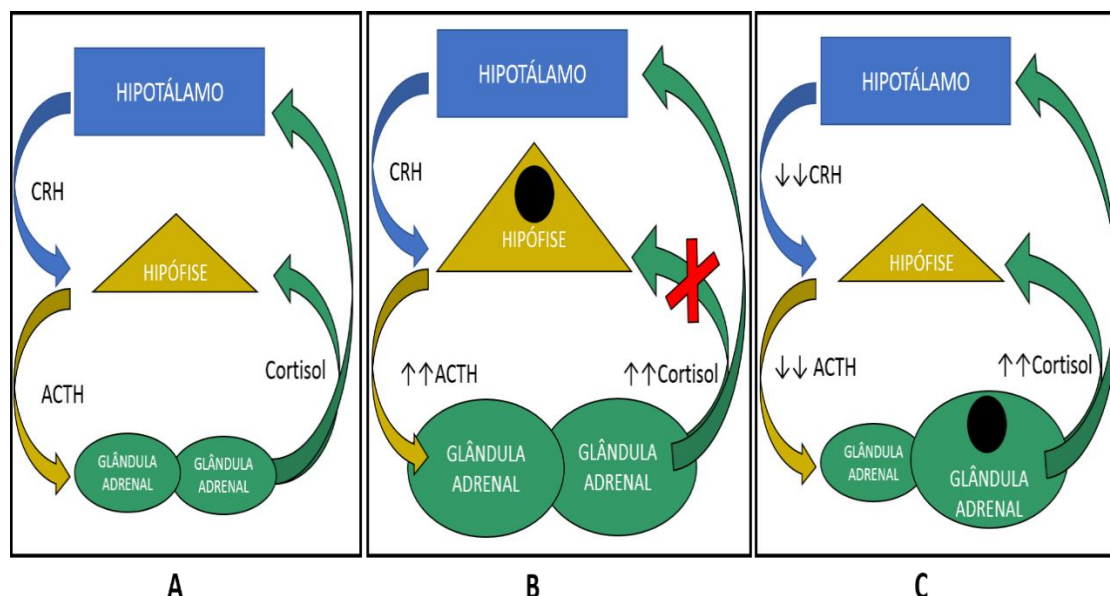


Figura 5 - Esquema representativo do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Legenda: A- representação do funcionamento normal deste eixo; B – representação do funcionamento deste eixo em situações em que o animal tem HAC-HD; C - representação do funcionamento deste eixo quando o animal tem HAC-AD. ↑↑- significa produção excessiva; ↓↓- significa diminuição da produção; ●- indica a presença de neoplasia; as setas azuis e amarelas indicam o local de estimulação das hormonas; as setas verdes indicam o retrocontrolo negativo; X – indica a falha no efeito de retrocontrolo negativo. (Adaptado de Ettinger et al, 2016; Mooney & Peterson, 2012; Nelson, 2014).

4.3. Hiperadrenocorticism iatrogénico (HAC-Ia)

Por vezes a síndrome de Cushing pode ser iatrogénica, ou seja, causada por fatores externos, que na maioria dos casos se deve à administração de glucocorticoides como tratamento (para situações alérgicas, auto-imunes, inflamatórias ou doenças neoplásicas).⁷³

O HAC-Ia apresenta sinais clínicos e achados físicos similares aos encontrados na doença espontânea. A administração de corticosteroides de modo excessivo ou prolongado causa HAC-Ia.⁷⁴ O desenvolvimento dos sinais clínicos derivados do excesso de glucocorticoides depende da duração da exposição, da dose utilizada, da frequência das administrações e do corticosteroide utilizado. Os efeitos também variam dependendo da sensibilidade individual de cada indivíduo ao cortisol.⁷³

Uma vez que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está a funcionar normalmente, o uso prolongado e/ou excessivo de glucocorticoides suprime as concentrações séricas de ACTH, causando atrofia do córtex das glândulas adrenais.⁷⁵ Este efeito pode durar semanas ou meses após o término da administração de corticosteroides.⁷³

Nestes animais, o teste de estimulação com ACTH (Te-ACTH) é consistente com hiperadrenocorticism espontâneo, apesar dos sinais de hiperadrenocorticism.⁷⁵

4.4. Outras potenciais causas de HAC

Existem artigos que indicam casos de cães com HAC-HD e tumores adrenais concomitantes.⁵¹ A coexistência de tumores da hipófise e das adrenais encontra-se descrito em 17 cães,⁵² numa amostra de 1500 cães com HAC diagnosticado.⁵⁵

A produção ectópica de ACTH parece ser uma causa extremamente rara de HAC em canídeos, havendo um caso reportado.⁵¹ Neste caso, um cão da raça Pastor Alemão, com 8 anos desenvolveu HAC ACTH-dependente como resultado da secreção ectópica de ACTH que poderia estar relacionada com um tumor neuroendócrino abdominal.⁷⁸

Existe ainda um caso reportado de hipercortisolismo associado à alimentação. Foi reportado num *Vizla* com 6 anos que desenvolveu HAC ACTH-independente associado a hipercortisolémia induzida pela ingestão de alimento. O animal foi tratado com a administração sucessiva de trilostano, duas horas antes da refeição.⁵⁶

Estes casos reportados levaram à sugestão de classificar o HAC canino em ACTH-dependente (incluindo tumores hipofisários e outros tumores que produzem ACTH) e ACTH-independente (incluindo tumores das adrenais e hipercortisolémia associada à ingestão de alimento).⁵¹

Existe ainda o HAC atípico, em que o animal aparenta ter HAC baseada na história clínica, no exame físico, no hemograma e testes de urina, no entanto apresenta níveis de cortisol dentro dos valores de referência bem como valores normais nos testes funcionais endócrinos.⁷⁵

5. Anamnese e exame clínico: sinais clínicos

A maioria das alterações clínicas e laboratoriais presentes nos cães com HAC podem ser relacionados com as ações dos glucocorticoides, nomeadamente, o aumento da gluconeogénese e da lipogénese à custa das proteínas.⁵⁰

O HAC tem um início insidioso e uma progressão lenta ao longo de vários meses ou até anos.⁷⁴ Vários donos consideram os sinais mais precoces desta doença como fazendo parte do processo normal de envelhecimento do seu cão, dirigindo-se a um médico veterinário quando estes sinais se tornam mais incomodativos e notórios.^{52,74} Em alguns casos, os sinais podem ser intermitentes, com períodos de remissão e de recaídas, enquanto que em outros casos pode haver um início e progressão da doença aparentemente rápidos.⁷⁴ Os sinais podem ser severos ou subteis.⁵² Cães de raças grandes e aqueles com início de doença recente podem demonstrar apenas alguns sinais clínicos característicos ao contrário dos vários sinais clínicos característicos normalmente observados em cães de raças pequenas com HAC.⁷⁴

Durante o questionário ao proprietário deve-se evitar influenciar as respostas deste. Uma boa anamnese pode indicar sinais clínicos não perceptíveis durante a consulta. É importante perceber se existe ou existiu recentemente administração de corticosteroides (incluindo a utilização a nível tópico), de modo a poder excluir a presença da HAC-la.^{52,74} Os sinais clínicos do HAC-la e do HAC espontâneo não permitem a sua distinção. A identificação do HAC-la é baseada na existência de administração de esteroides e, se necessário, na realização de um

Te-ACTH.⁷⁹ Os sinais clínicos mais frequentemente associados ao HAC em cães são a PU, PD, polifagia (PF), letargia, abdómen pendular, dispneia, obesidade, fraqueza muscular, hepatomegalia e alterações dermatológicas.^{74,80}

5.1. PU e PD

A PU e a PD encontram-se presentes em cerca de 90% dos cães com HAC.⁵² Estes são os sinais clínicos mais frequentemente notados pelos proprietários, e que muitas vezes levam estes a levar o seu animal a um médico veterinário. A PD caracteriza-se pela ingestão de água superior a 100 mL/Kg/dia e a PU caracteriza-se pela emissão de mais de 50 mL/Kg/dia de urina.⁵¹

A PU deve-se provavelmente ao aumento da taxa de filtração glomerular e à inibição da ação da ADH a nível do túbulo renal, provocadas pelos glucocorticoides, levando a uma diminuição da reabsorção de água ao nível do mesmo.^{51,52} A PD ocorre secundariamente à PU.⁵¹ Os cães com macroadenomas hipofisários podem demonstrar sinais de Diabetes *insipidus* devido à compressão do lobo posterior da hipófise e do hipotálamo.⁵¹

Muitos cães com PU desenvolvem um certo grau de diminuição do tônus muscular da bexiga, o que pode levar a incontinência. No entanto, sinais de polaquiúria, hematúria e estrangúria não são comuns, talvez devido aos efeitos anti-inflamatórios do cortisol.⁵²

5.2. PF, abdómen pendular e aumento de peso

Os cães com HAC são descritos como tendo elevado apetite e/ou PF, uma resposta direta aos glucocorticoides. Apesar de alguns cães com HAC terem um aumento de peso, a maioria apresenta um abdómen pendular que mimetiza o ganho de peso.⁵² O aumento de peso que alguns cães sofrem deve-se em grande parte à PF, no entanto, mesmo os animais que ingerem a mesma quantidade de comida que ingeriam antes de desenvolverem HAC podem ganhar peso. Isto pode ocorrer porque o cortisol diminui a energia de manutenção necessária e diminui a taxa metabólica.⁵¹ O abdómen pendular ocorre devido à fraqueza dos músculos abdominais, ao aumento do conteúdo abdominal devido a hepatomegalia, a uma bexiga cronicamente distendida e à redistribuição da gordura periférica para o mesentério.⁵²

5.3. Hepatomegalia

Um fígado aumentado é um sinal bastante frequente em cães com HAC, contribuindo para um aumento abdominal, ocupando a zona abdominal cranial.⁵³ Uma vez que os glucocorticoides têm influência no mecanismo dos glucocorticoides e dos lípidos, há uma acumulação de gordura e hidratos de carbono no fígado, desenvolvendo-se hepatomegalia.^{50,51} Esta pode ser palpável durante o exame físico, devido à fraqueza dos músculos abdominais.⁵³

5.4. Letargia, atrofia muscular, fraqueza muscular e claudicação

O aparecimento gradual da letargia e da intolerância ao exercício é considerado pela maioria dos donos compatível com o processo de envelhecimento do seu animal. A fraqueza

muscular ocorre devido à atrofia muscular. Frequentemente, os proprietários levam o seu animal a um médico veterinário apenas quando a fraqueza muscular é tal que leva à incapacidade de subir escadas ou saltar para o carro.⁵¹

Para além do desenvolvimento de abdómen pendular, a diminuição da massa muscular pode ser notada em torno dos membros, na zona da coluna vertebral ou na região temporal. A fraqueza muscular resulta do desgaste muscular causado pelo catabolismo das proteínas e pelo efeito direto do cortisol na excitabilidade das membranas.⁵¹ O excesso de glucocorticoides leva a uma diminuição generalizada da bomba de sódio-potássio ATPase no músculo esquelético, em animais com HAC-HD, provocando fraqueza muscular e diminuição da resistência muscular.⁸¹ Menos frequentemente, a laxidade dos ligamentos pode levar à rutura dos mesmos e consequentemente a claudicação.⁷⁵ Na Figura 6 é possível observar um cão com HAC-HD com fraqueza muscular e distensão abdominal (para além da presença de alopecia e pele fina).

Ocasionalmente, estes animais podem desenvolver miotonia ou pseudomiotonia, em que há uma persistência de contrações musculares que continuam após o término do estímulo voluntário ou involuntário, sendo que os membros se apresentam rígidos. Esta condição parece ter uma predisposição genética. Qualquer membro pode ser afetado, no entanto os sinais costumam ser mais severos nos membros posteriores. Os animais podem apresentar uma alteração na forma como andam designada de *stiff gait*, ou seja, marcha rígida, em que o animal se move com hiperextensão dos membros.^{51,52}



Figura 6 – Caniche diagnosticado com HAC-HD com distensão abdominal, atrofia muscular, alopecia e pele fina (Imagem adaptada de Mooney, 2012).

5.5. Sinais dermatológicos

Algumas lesões dermatológicas são mais frequentemente observadas em animais com HAC do que outras, sendo que a maioria dos cães tem pelo menos um ou dois destes sinais. Estas alterações podem ser observadas sob as mais diversas combinações. É raro que um cão demonstre todos ou muitos destes sinais. Muitas das seguintes lesões dermatológicas não são unicamente causadas pelo excesso de glucocorticoides.⁸²

As principais alterações dermatológicas observadas em animais com HAC são: a alopecia simétrica bilateral, a hipotricose, os comedões, a pele fina e hipotônica, a cicatrização demorada, a pioderma e a *calcinose cutis* (Figura 6).⁸³

A alopecia é muitas vezes um motivo que leva os proprietários a levarem o seu animal a um médico veterinário. A alopecia tem um desenvolvimento progressivo e é normalmente não prurítica, afetando principalmente o flanco, o abdômen ventral, peito, a zona perineal e o pescoço. A cabeça, os membros, e por vezes a cauda são normalmente os últimos locais a serem afetados.^{51,83} Os corticosteroides alteram o ciclo piloso, uma vez que o cortisol inibe a anagénese (a fase de crescimento do folículo piloso), bloqueando assim o crescimento do pelo. Os pelos que se encontram em telogénese não são renovados, acabando por cair, levando ao surgimento de alopecia. Por vezes o pelo não volta a crescer ou apresenta um crescimento escasso.^{51,84} Quando o pelo cresce, normalmente é de coloração mais clara, fino, seco, frágil e quebradiço.⁵¹ Os efeitos anti-mitóticos e estimulantes do catabolismo proteico dos glucocorticoides também parecem estar envolvidos na atrofia do folículo piloso.⁸⁴

Os corticosteroides modificam a espessura da pele, pois inibem a mitose celular do tecido epidérmico, inibem a multiplicação e migração dos fibroblastos e o colagénio (principalmente do tipo III), levando à atrofia cutânea.⁸⁴ A pele fica muito fina e perde elasticidade (fica hipotônica) devido à atrofia do tecido conjuntivo. Isto é mais aparente na zona ventral do abdômen, onde as veias abdominais se tornam mais visíveis e proeminentes. Podem surgir estrias, como resultado desta perda de elasticidade. Também podem surgir flebectasias ou varizes (linhas vermelhas finas, que representam a dilatação de pequenos capilares sanguíneos).^{51,82} Também podem surgir petéquias e equimoses devido ao rompimento da parede de capilares sanguíneos. A atrofia cutânea provocada pelos corticosteroides e o seu efeito imunossupressor também leva a um atraso na cicatrização e a uma maior sensibilidade para o desenvolvimento de infeções cutâneas. Os corticosteroides retardam a cicatrização e facilitam as infeções cutâneas pois para além de diminuírem a multiplicação e migração dos fibroblastos e a síntese do colagénio, inibem também as células inflamatórias, muitas citocinas, fatores de crescimento e queratinócitos.⁸⁴

Os glucocorticoides causam uma involução das glândulas sebáceas. Consequentemente, há uma acumulação de queratina e sebo nos folículos pilo-sebáceos atrofiados, que quando submetidos à oxidação tornam-se pretos, formando-se os comedões.⁸⁴ Os comedões são encontrados maioritariamente ao redor dos mamilos.^{51,82} A seborreia também pode surgir devido a atrofia das glândulas sebáceas.⁸⁴ A hiperpigmentação pode surgir, apesar de pouco frequente.^{51,84} Esta pode ser difusa ou focal. A patofisiologia não é bem conhecida.⁵³ Pensa-se que as secreções de α -MSH pela hipófise podem contribuir para a hiperpigmentação em animais com HAC-HD^{53,84} e que, tanto em cães com HAC-HD como com HAC-AD, a inibição de citocinas que inibem a melanogénese pode ser um fator que leva à hiperpigmentação.⁸⁴ Na Figura 7 é possível observar a presença de comedões na zona dos mamilos, bem como a pele fina e as veias abdominais visíveis.

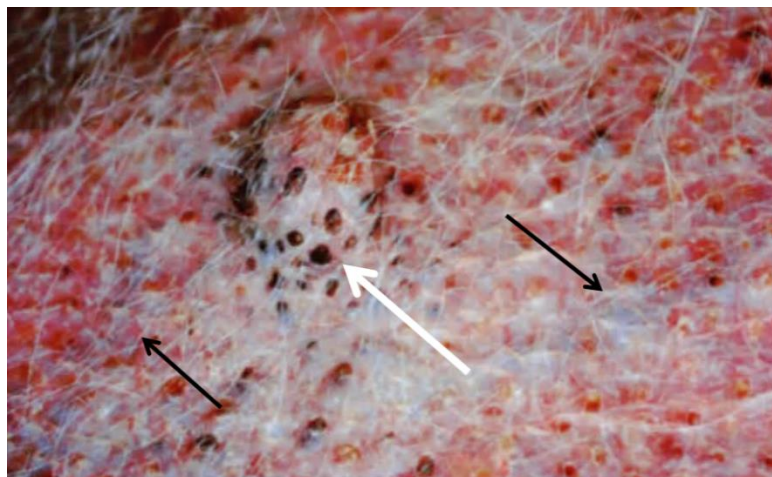


Figura 7 - É possível observar a presença de comedões (seta branca) no mamilo e a presença de pele fina que permite a visualização de veias abdominais (setas pretas) (imagem adaptada de Mooney, 2012).

A *calcinose cutis* só ocorre em cães e sucede quando a mineralização ocorre na derme e ao longo do epitélio folicular. Pode acontecer tanto nos casos de HAC espontâneo como nos casos de HAC-Ia. A *calcinose cutis* aparece frequentemente nas zonas glabras, como axilas ou virilhas, mas também pode estar presente no abdômen ventral ou dorso. Estas lesões também podem aparecer na zona cervical dorsal. Por vezes em zonas de traumas antigos aparecem estas mineralizações.⁸²

A calcificação precoce pode não ser inflamatória e aparecer como pápulas, máculas, nódulos de cor branca, com uma consistência mais firme que a restante pele. Estas lesões podem-se apresentar ulceradas, libertando um material mineral branco opaco. Estas são pruriginosas e por vezes dolorosas. À medida que o organismo reage à substância mineral surge uma “reação de corpo estranho” com muita inflamação. Estas lesões inflamatórias podem levar a infeções bacterianas e/ou fúngicas, com exsudados, que normalmente pioram o prurido das lesões.^{82,84} O diagnóstico é feito através de uma biópsia.⁸²

A pioderma encontra-se em cerca de 50% dos cães com HAC.^{52,82} Por vezes, a pioderma pode ser o único achado cutâneo, podendo ser superficial ou profunda, recorrente ou parcialmente responsiva. A pioderma, especialmente a pioderma profunda, é frequentemente uma complicação da *calcinose cutis*. Os cães com HAC podem apresentar demodicose generalizada com ou sem pioderma.⁸²

5.6. Anestro/atrofia testicular

Cadelas não esterilizadas com HAC geralmente deixam de apresentar ciclos éstricos regulares, encontrando-se em anestro. No macho não esterilizado, ambos os testículos se encontram mais pequenos, com uma consistência branda. Ambas as alterações podem ser indicativas da duração do HAC. Tanto o anestro como a atrofia testicular ocorrem devido ao efeito de feedback negativo que as elevadas concentrações de cortisol exercem sobre o eixo hipotá-

lamo-hipófise-adrenal, que leva à supressão da secreção das hormonas gonadotrópicas (FSH e LH).^{51,52}

5.7. Alterações respiratórias

A alteração respiratória mais frequente em cães com HAC é a dispneia.⁵¹ Esta é bastante comum em cães com HAC, e pode ser atribuída à diminuição da complacência pulmonar, à fraqueza dos músculos respiratórios, à hipertensão pulmonar, às alterações físicas (como a hepatomegália e a gordura abdominal) ou devido aos efeitos diretos do cortisol sobre o centro respiratório.^{50,52} Esta alteração respiratória pode ser exacerbada pelo exercício ou estado de excitação do animal.⁵²

O tromboembolismo pulmonar é uma complicação rara em HAC que pode também causar stress respiratório moderado a grave.⁵²

5.8. Calcificação distrófica

A calcificação distrófica ocorre frequentemente em associação com o HAC e para além de causar *calcinose cutis* pode causar mineralizações nos anéis traqueais, nas paredes dos brônquios, na pélvis renal, na mucosa gástrica, fígado, músculo esquelético e ramos da aorta abdominal.^{51,85}

A mineralização em cães com HAC é provavelmente devido à ação do cortisol sobre o catabolismo proteico. O catabolismo de proteínas pode levar à deposição de cálcio e fósforo na matriz orgânica das proteínas alteradas, mesmo que as concentrações séricas de cálcio e fósforo estejam dentro dos valores normais.⁸⁵

6. Complicações e doenças concomitantes em cães com HAC

6.1. Hipertensão arterial

A hipertensão arterial está presente em cerca de 31% a 86% dos cães com HAC.⁵³ Os mecanismos exatos não são conhecidos, mas pensa-se que alguns dos mecanismos que podem justificar o aumento da pressão arterial incluem: a secreção excessiva de renina (a proteína que leva à libertação de angiotensina I), a ativação do sistema renina-angiotensina, a diminuição das prostaglandinas vasodilatadoras e o aumento da secreção de mineralocorticoides produzidos pelas zonas não-*glomerulosa* (como a desoxicorticosterona).^{51,53,86} Os glucocorticoides parecem exercer um papel importante através da sua atividade mineralocorticoide, levando ao aumento da retenção de sódio e água e consequentemente ao aumento da volémia.^{86,87} Estes também aumentam a reatividade vascular às substâncias que afetam a pressão arterial (como as catecolaminas e a angiotensina II).^{53,86,87,88}

Segundo estudos, a aldosterona não tem um papel importante na hipertensão arterial, uma vez que os seus valores se encontram baixos em cães com HAC-HD.^{72,87} Em cães com HAC-AD a aldosterona apresenta valores elevados.⁷²

Os valores de pressão arterial normal podem variar entre raças. O grau de hipertensão arterial presente nos cães com HAC costuma ser leve a moderado.⁵³

Na maioria dos casos de hipertensão arterial moderada, não se registam sinais clínicos associados.⁵¹ No entanto, a hipertensão pode levar, apesar de bastante raro, a cegueira devido a hemorragia intraocular e descolamento da retina.^{51,86} A principal preocupação com a hipertensão foca-se nas suas sequelas, tais como a hipertrofia ventricular esquerda, lesões renais e o potencial de exacerbar a insuficiência cardíaca congestiva, se esta estiver presente devido a doença cardíaca,⁵³ (que por sua vez pode levar a lesões renais e proteinúria).⁸⁹ A insuficiência cardíaca congestiva é rara em cães com hipercortisolismo.⁵⁰

A pressão arterial deve ser sempre medida em cães com HAC, de modo a perceber se a terapia anti-hipertensiva deve ser iniciada ou não. ⁵³ Em cerca de 40% dos casos a hipertensão não resolve mesmo quando o HAC se encontra controlado.⁸⁸ Isto pode ser justificado pois, dependendo da duração da hipertensão, podem ocorrer lesões estruturais, como a aterosclerose, que leva ao aumento da resistência vascular periférica desenvolvendo-se uma hipertensão arterial persistente. Esta hipertensão arterial é frequentemente resistente aos tratamentos anti-hipertensivos.⁸⁷

6.2. Hipotiroidismo

Os sinais clínicos e as alterações laboratoriais do hipotiroidismo e do HAC podem-se sobrepor.⁵³ A alopecia, o aumento de peso, a letargia e a hipercolesterolemia são sinais clínicos frequentemente presentes em animais afetados quer pelo HAC quer pelo hipotiroidismo.^{52,53}

As concentrações séricas de T4 total e/ou T3 encontram-se inferiores ao normal em cerca de 40% a 60% dos cães com HAC e cerca de 24% também apresentam valores de T4 livre inferiores ao normal.⁵³ Estas alterações podem ocorrer devido à inibição do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide pelo excesso de cortisol, havendo uma inibição da hormona libertadora da tirotropina (thyrotropin-releasing hormone -TRH) e da TSH.⁵¹ O excesso de cortisol altera ainda a capacidade que as hormonas da tiróide têm em ligar-se às proteínas plasmáticas, leva ao aumento do metabolismo das hormonas da tiróide ou à diminuição da desiodação da T4 para T3.^{51,53}

6.3. Diabetes mellitus

É frequente em cães com HAC a presença de hiperglicémia em jejum, no entanto, a presença de diabetes *mellitus*, não é tão comum, encontrando-se presente em apenas 5% dos cães com HAC.⁵² A avaliação de um cão com HAC que desenvolveu diabetes *mellitus* é difícil na medida em que certos sinais clínicos e alterações laboratoriais são comuns em ambas as endocrinopatias, como a PU/PD, a polifagia, a hepatomegália, o aumento da atividade plasmática da fosfatase alcalina sérica (FAS), da alanina aminotransferase (ALT) e a colesterolémia.⁹⁰

A insulina contribui para a manutenção de um nível constante de glicose no sangue, inibindo a produção de glucose hepática e permitindo a penetração e a utilização de glucose pelas células. Os glucocorticóides antagonizam a ação da insulina diminuindo a sensibilidade dos tecidos alvo à mesma. Estes reduzem o número de recetores e a sua afinidade para com a insulina, levando a um enfraquecimento da sua resposta, induzindo uma insulino-resistência. Existe então uma diminuição na penetração e na utilização da glucose pelos tecidos periféricos.⁹¹ Os glucocorticoides estimulam a gluconeogénese hepática, potenciando ainda o efeito hiperglicémico de algumas hormonas ou aumentando a sua secreção, como o glucagon ou a adrenalina.⁹¹ Os cães que se encontram afetados tentam compensar esta insulino-resistência aumentando a secreção de insulina, que pode levar à exaustão das células β pancreáticas.^{90,91} Portanto, os glucocorticoides aumentam os níveis de glicose no sangue e a insulino-resistência.⁹¹

6.4. Hipercoagulabilidade e tromboembolismo pulmonar

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma possível complicação em cães com HAC, apesar de rara.⁵¹ Pensa-se que o TEP pode dever-se, pelo menos em parte, a um estado de hipercoagulabilidade adjacente induzido pelo HAC.⁵³ Existem estudos com diferentes resultados em relação à presença ou não de um estado de hipercoagulabilidade em cães com HAC.⁵² Um estudo, com 56 cães com HAC, indica que estes apresentam um aumento dos fatores pro-coagulantes (como o fator II, V, VII, IX, X, XII e o fibrinogénio), uma diminuição na antitrombina (que é um fator anti-coagulante), e um aumento no complexo trombina-antitrombina, que é considerado um marcador da presença de trombose.⁹² Foi ainda demonstrada uma tendência para um estado de hipercoagulabilidade (mais de 80% dos cães com HAC), pela presença de pelo menos uma alteração num painel de coagulação.^{93,94} Por outro lado, existem estudos que não demonstram diferenças significativas nos parâmetros de coagulação entre cães com HAC e sem HAC.⁹⁵ Park (2013) demonstrou evidências da presença de um estado de hipercoagulabilidade em cães com HAC apesar de não ter sido demonstrada nenhuma relação entre a antitrombina e este estado de hipercoagulabilidade.⁹⁶ Os estudos são inconsistentes, e ainda não existem evidências absolutas da correlação entre o estado de hipercoagulabilidade e o TEP.⁵³

Outros fatores que podem predispor os cães com HAC para o desenvolvimento de TEP são a obesidade, a hipertensão, o aumento de hematócrito (que resulta numa estase vascular), e longos períodos de repouso.⁵³

O TEP é uma das complicações fatais que podem ocorrer em cães com HAC, que deve ser considerado quando estes se apresentarem com taquipneia, ortopneia e/ou dispneia.⁵³

6.5. Infecções do trato urinário (ITU) e urolitíase

As infecções do trato urinário ocorrem em cerca de 40% a 50% dos cães com HAC.^{51,52} Nestes animais existe um elevado risco de ITU uma vez que a urina fica muito tempo retida na bexiga, que se encontra bastante distendida devido à micção incompleta causada pela fraqueza

za muscular.⁵¹ No entanto, estes animais frequentemente não demonstram sinais clínicos nem evidências de sangue ou de células inflamatórias no sedimento urinário devido aos efeitos imunossupressores do excesso de glucocorticoides.^{51,52} Por este motivo, estes animais devem realizar uma urocultura com urina colhida por cistocentese.⁵² A diminuição da densidade urinária, devido à PU/PD, torna a urina menos bactericida facilitando as ITU's.⁵³ A *Escherichia coli* parece ser a bactéria mais frequentemente isolada nestas situações.⁹⁷

Infeções do trato urinário inferior podem levar a infeções ascendentes (por passarem muitas vezes despercebidas), como pielonefrites, podendo conduzir a insuficiência renal. A presença de pielonefrite deve ser avaliada quando uma infeção do trato urinário não se resolver mesmo após o uso de antibióticos com base em testes de sensibilidade realizados em urocultura, com urina colhida por cistocentese.⁸⁶

Infeções crónicas do trato urinário predispoem para a formação de cálculos de estruvite, enquanto que por outro lado, o aumento da excreção de cálcio associado ao excesso de cortisol predispoem ao desenvolvimento de cálculos de oxalato de cálcio.⁸⁶ A incidência de cálculos urinários em cães com HAC não é conhecida mas pensa-se que é baixa.⁵³

6.6. Glomerulopatias

A presença de proteinúria e hipertensão arterial são importantes fatores para o desenvolvimento e progressão da doença renal crónica, razão pela qual os animais com HAC se encontram em risco de desenvolverem complicações renais.⁸⁹ A proteinúria ocorre em cerca de 45% dos cães com HAC, e é normalmente leve a moderada.^{52,53} O rácio proteína/creatinina urinário (RP:CU) costuma ser entre 1 e 6.⁵² A causa mais frequentemente associada nestes casos é a glomerulosclerose.⁵³ As ITU também contribuem para o desenvolvimento de glomerulonefrites, ocorrendo em cerca de 15% dos cães com HAC. Outras possíveis causas de proteinúria que podem estar associadas ao hipercortisolismo são a alteração da permeabilidade glomerular às proteínas e a presença de amiloidose.⁸⁶ O tratamento do HAC normalmente melhora a proteinúria, mas não a resolve em cerca de 20% a 40% dos casos.⁵³ Para além disto, os glucocorticoides podem induzir uma hipertensão glomerular, contribuindo para que ocorram lesões glomerulares⁵³

6.7. Alterações neurológicas

As alterações neurológicas não são muito comuns no momento da primeira consulta. Cerca de 10% a 25% dos cães com HAC-HD poderão desenvolver sintomatologia nervosa associada a um tumor hipofisário de elevadas dimensões.⁵¹ Desempenha um papel mais importante nestas alterações neurológicas o crescimento invasivo do tumor do que o tamanho do mesmo.⁵¹ Os sinais clínicos neurológicos podem levar semanas a anos a surgir, consoante o crescimento do tumor hipofisário em questão. Os sinais clínicos do sistema nervoso central podem surgir tanto em cães com macrotumores como em cães com tumores menores de 10mm de diâmetro.⁵³ Os sinais clínicos iniciais mais comuns são a letargia, a prostração e a

depressão. Estes podem progredir para anorexia, agitação, falta de interesse no que rodeia o animal, resposta atrasada a estímulos, desorientação, andar sem sentido (*aimless wandering*) e estupor. Outros sinais clínicos do sistema nervoso central que se encontram referidos em cães com macrotumores incluem: *circling*, *head pressing*, ataxia, alterações comportamentais (agressividade), cegueira, hipodipsia e convulsões.^{51,52,53,98} Fala-se ainda na possibilidade das alterações no sistema nervoso central estarem associadas ao início do tratamento do HAC ou à presença de doenças concomitantes.⁵³

Devido à estrutura óssea, as massas hipofisárias expandem dorsalmente e podem comprimir ou invadir o hipotálamo ou outras estruturas supraselares. Estes tumores podem invaginar o pedúnculo hipofisário que liga a hipófise ao hipotálamo ou podem dilatar o infundíbulo e o terceiro ventrículo. Os nervos cranianos II, III e IV também podem ser afetados.⁵³

6.8. Alterações oftalmológicas

A cegueira, apesar de pouco frequente, pode ocorrer devido à compressão do quiasma óptico pela presença de um macrotumor hipofisário, em cães com HAC-HD.⁵³ Isto ocorre em cerca de 2,86% dos cães com HAC.^{99,100} Esta compressão pode também levar a paralisia facial e exoftalmia, que predispõe ao desenvolvimento de queratites por exposição do globo ocular.¹⁰¹

A cegueira também pode ocorrer em cães com HAC devido a alterações vasculares e metabólicas. As elevadas concentrações de cortisol, de triglicéridos e de glicémia juntamente com as alterações do fluxo sanguíneo da retina estão relacionadas com a presença de cegueira nestes animais.¹⁰⁰ A diminuição da concentração de óxido nítrico e o aumento da concentração da interleucina 6 (IL-6) afetam a vascularidade da retina e representam um elevado risco de cegueira. A presença de hiperinsulinismo e a insulino-resistência também são fatores de risco para a perda de visão. Os cães com HAC têm um aumento rápido da deposição de gordura visceral. Este tecido adiposo visceral produz interleucinas pró-inflamatórias, entre as quais a IL-6 e uma série de péptidos denominados adipocitoquinas, incluindo a adiponectina. Esta atua sensibilizando os tecidos à ação da insulina. As concentrações da adiponectina diminuem em animais obesos, afetando as ações da insulina nos tecidos, sendo um dos mecanismos que leva à insulino-resistência e ao hiperinsulinismo.⁹⁹ O cortisol inibe a produção endotelial de óxido nítrico que leva a uma menor vasodilatação levando, consequentemente, a uma diminuição do fluxo sanguíneo e à presença de agentes oxidantes na retina.^{99,100} Estas alterações afetam o endotélio vascular, alteram a vasodilatação normal e diminuem o fluxo sanguíneo, afetando a nutrição e oxigenação da retina levando à perda de visão.⁹⁹

A presença de hiperlipidémia pode levar a depósitos lipídicos na córnea, *lipemia retina-lis* ou humor aquoso lipémico.¹⁰¹ Devido à hipertensão arterial pode surgir cegueira, por hemorragia intraocular e descolamento da retina, apesar de bastante raro, ou hifemas.^{51,86,101} Devido à imunossupressão, os cães com HAC, encontram-se sobre elevado risco de desenvolvimento de infeções por diferentes agentes, nomeadamente fungos, que podem invadir os tecidos e causar lesões na úvea posterior e retina. Os cães com HAC podem apresentar calcificações

ectópicas, que, juntamente com uma cicatrização retardada, podem levar a queratopatias. Quando o cálcio se deposita no estroma da córnea pode levar a uma queratite ulcerativa que pode levar à perfuração da córnea.¹⁰¹

Foi sugerida a existência de uma associação entre a síndrome da degeneração da retina adquirida súbita (SARDS) e o HAC. A SARDS é uma degenerescência não-inflamatória com perda de fotorreceptores da retina. É um transtorno idiopático da retina que produz cegueira repentina e permanente em cães adultos.^{52,53} Esta associação foi sugerida pois os cães com SARDS podem apresentar (em cerca de 33% dos casos) sinais clínicos compatíveis com HAC (como a PU, PD, PF e ganho de peso). No entanto, estes sinais clínicos, exceto a PF, normalmente regredem com o tempo nos animais com SARDS.⁵³

6.9. Alterações no metabolismo fosfocálcico

Os glucocorticoides aumentam a excreção urinária de cálcio, inibindo a sua reabsorção tubular. A urina fica saturada de cálcio e há a formação de cálculos urinários (oxalato de cálcio e fosfato de cálcio). Ao nível dos ossos, os glucocorticoides atuam em dois níveis: diminuem a osteossíntese, inibindo a síntese, a diferenciação e a ativação de osteoblastos; e aumentam, indiretamente, a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Os glucocorticoides também podem causar uma diminuição na absorção intestinal de cálcio, uma vez que eles têm um efeito direto sobre a mucosa intestinal e interferem sobre o metabolismo da vitamina D.⁹¹

Existem vários sinais clínicos derivados destas alterações no metabolismo fosfocálcico, como os cálculos urinários, a *calcinose cutis* e as calcificações ectópicas. Foram ainda observadas evidências radiológicas de osteopenia, com diminuição generalizada da densidade óssea (osteoporose), em cerca de 17% dos casos. Estas alterações podem levar a fraturas espontâneas.⁹¹

Por estes motivos, os cães com HAC deveriam apresentar hipocalcemia e hiperfosfatemia, no entanto, não é isto que muitas vezes se observa nas análises bioquímicas dos cães com HAC. Observa-se, geralmente, o nível de cálcio sérico próximo ao limite inferior e o nível de fósforo próximo ao limite superior. Pensa-se que, tal como nos humanos, os cães com HAC possam desenvolver um hiperparatiroidismo secundário.⁹¹ De modo a manter as concentrações de cálcio dentro dos valores normais, há um aumento das concentrações da paratormona em cerca de 80% dos cães com HAC.⁵¹ O aumento da secreção da paratormona estimula a reabsorção de cálcio.⁹¹

6.10. Outras complicações ou doenças concomitantes

Em cães com HAC, o excesso crónico de glucocorticoides aumenta a secreção de somatostatina pelo hipotálamo reduzindo a secreção da GH. A diminuição de GH leva à diminuição do fator de crescimento induzido pela insulina 1 (IGF-1).⁵¹

Ocasionalmente, os cães com HAC podem ter hemorragia aguda intra-abdominal ou retroperitoneal devido à rutura de um tumor adrenal. Esta é uma complicação bastante rara que

pode levar a letargia grave, fraqueza, mucosas pálidas e dor abdominal. Estas situações (e o tromboembolismo pulmonar) são um dos raros cenários de emergência em cães com HAC.^{52,53}

A presença de HAC pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite aguda.⁹⁸ A hiperlipidemia e o excesso de corticosteroides também são fatores de risco para os cães com HAC desenvolverem pancreatite aguda.⁸⁶

O excesso de corticosteróides predispõe a úlceras de stress no estômago ou duodeno. Os corticosteróides inibem a fosfolipase A₂ e a cicloxigenase 2, que leva à síntese de prostaglandinas F₂ a partir do ácido araquidônico. As prostaglandinas, por sua vez, ativam a secreção de muco e diminuem as secreções de ácidos pelas várias células do estômago. O excesso de corticosteroides atua na mucosa do aparelho digestivo: diminui a secreção pela mucosa intestinal, reduzindo a renovação das células que produzem esse muco; aumenta a secreção de sucos gástricos e pepsina no estômago; inibe a resposta imunitária que permite a proliferação de bactérias no lúmen do trato digestivo; diminui a reação inflamatória e a síntese de colágeno.⁹⁰ Estes mecanismos provocam uma diminuição do pH do estômago, levando à ulceração gástrica podendo ainda ocorrer perfuração gastro-intestinal.⁹¹

7. Exames complementares de diagnóstico

Qualquer cão com suspeita de HAC deve ser avaliado antes de se avançar para os testes endócrinos. A interpretação dos resultados dos exames realizados deve ser sempre feita tendo em conta a história e os sinais clínicos do animal.⁵³ Os resultados destes exames ajudam a perceber se estamos no caminho certo para o diagnóstico, mas também podem ajudar a identificar doenças concomitantes, possíveis complicações presentes ou outras doenças com sintomas semelhantes, fazendo um diagnóstico diferencial, que é uma etapa fundamental.¹⁰² É importante fazer um diagnóstico diferencial uma vez que existem semelhanças entre o HAC e outras doenças. Os sinais clínicos de PU/PD e alopecia levam a incluir no diagnóstico diferencial doenças como: hiperestrogenismo (por tumor testicular, no caso de ser macho), diabetes *insipidus*, polidipsia primária, diabetes *mellitus*, doença hepática, hiperparatiroidismo, hipercalcemia, piometra, hipotiroidismo, doença renal, acromegalia ou efeitos secundários do uso de anti-convulsivos.^{102,103}

7.1. Análises laboratoriais

7.1.1. Hemograma

A alteração hematológica mais encontrada nos cães com HAC é o designado “leucograma de stress”. Este é caracterizado pela presença de linfopenia devido à destruição e redistribuição de linfócitos, eosinopenia devido ao sequestro de eosinófilos pela medula óssea e neutrofilia e monocitose devido à diminuição da migração capilar e da inibição da diapedese ao nível dos vasos sanguíneos associada ao excesso de glucocorticoides.^{51,52}

A contagem dos glóbulos vermelhos pode apresentar-se normal, no entanto, por vezes pode haver uma leve policitemia (eritrocitose) e a contagem plaquetária também se pode en-

contrar aumentada (trombocitose). Estes efeitos podem resultar da estimulação que os glucocorticoides exercem sobre a medula óssea.^{51,52} Cerca de 75% a 80% dos cães com HAC apresentam trombocitose.⁵³

7.1.2. Análises bioquímicas

Podem existir várias alterações dos parâmetros bioquímicos, sendo que umas estão frequentemente presentes e outras são mais raras.

A atividade da FAS encontra-se aumentada em cerca de 85% a 95% dos casos, sendo a alteração bioquímica mais consistente nos cães com HAC. Frequentemente, o aumento da FAS é marcado (aumento superior a 10 vezes o valor normal), no entanto, esta não é uma alteração específica, uma vez que esta enzima pode estar aumentada em diversas situações. A FAS não deve ser considerado um teste de *screening* uma vez que a sua atividade não está correlacionada com a gravidade do HAC, nem com a resposta ao tratamento nem com o prognóstico. O aumento da FAS em cães com HAC deve-se maioritariamente ao aumento de uma isoenzima hepática induzida por corticosteroides (FAS cortico-induzida), um efeito único em cães. Valores normais de FAS cortico-induzida ajudam a excluir a presença de HAC.⁵² No entanto, valores aumentados de FAS cortico-induzida não confirmam a presença de HAC, uma vez que esta isoenzima pode estar aumentada noutras doenças (como hepatopatias, Diabetes *mellitus* e em cães tratados com anti-convulsivos e glucocorticoides).⁵¹

A atividade da ALT está frequentemente aumentada em cães com HAC, no entanto, normalmente não apresenta um grande aumento. O aumento que ocorre pensa-se resultar da lesão hepática provocada pela acumulação de glicogénio nos hepatócitos, pela interferência no fluxo sanguíneo hepático ou pela necrose hepatocelular.⁵¹

As concentrações de colesterol e triglicéridos encontram-se aumentadas em mais de 50% dos cães com HAC.⁵² A estimulação da lipólise pelos glucocorticoides leva a um aumento da concentração de lípidos e colesterol.⁵³ O aumento destes parâmetros não é específico, uma vez que a hipercolesterolemia também pode estar presente no hipotireoidismo, diabetes *mellitus*, doenças hepáticas e renais. A hipertrigliceridémia também pode ocorrer, apesar de ser menos frequente.⁵¹

É frequente em cães com HAC a presença de uma hiperglicémia leve.^{52,53} Os glucocorticoides aumentam a gluconeogénese e diminuem a utilização da glucose pois antagonizam os efeitos da insulina.⁵³ A presença de diabetes *mellitus* ocorre em apenas 5% dos cães com HAC.⁵²

A concentração de ureia sérica encontra-se geralmente dentro dos valores normais ou diminuída, devido à perda de urina constante (a PU) pela ação diurética induzida pelos glucocorticoides. As concentrações séricas de creatinina também tendem a estar próximas do limite inferior do intervalo de referência. Quando as concentrações de ureia e creatinina se encontram próximas ao limite superior do intervalo de referência, há o risco de o animal estar a desenvolver uma azotémia.⁵¹ A presença de azotemia em cães com HAC não é muito comum, no

entanto, se estiver presente pode ser uma indicação para não se iniciar o tratamento para HAC.⁵²

Existe um aumento na atividade da amilase e da lipase em cães com HAC. Isto ocorre pois os glucocorticoides levam a um aumento do número de recetores e de sensibilidade por parte das células pancreáticas à colecistoquinina.⁹¹

As concentrações séricas dos ácidos biliares podem estar um pouco aumentadas em alguns cães com HAC devido à presença de lesões hepáticas provocadas pelos glucocorticoides. A distinção entre a presença de doença hepática ou HAC não deve ser baseada neste parâmetro.⁵¹

7.1.3. Ionograma

As concentrações de sódio, potássio, cálcio e fosfato encontram-se normalmente de acordo com os respetivos intervalos de referência. No entanto, as concentrações de fosfato podem estar aumentadas quando comparadas com animais saudáveis da mesma idade.⁵¹ A hipofosfatémia também pode estar presente, provavelmente devido ao aumento da sua excreção urinária.^{52,53}

7.1.4. Análise de urina

A densidade urinária destes animais, devido à PU, encontra-se diminuída. Apresentando valores maioritariamente inferiores a 1.020.⁵² Os cães com HAC conseguem, normalmente, concentrar a urina, mesmo se privados de água, mas as suas capacidades de concentrar urina diminuem. No entanto, em alguns casos com HAC-HD a compressão do lobo posterior da hipófise e de estruturas supraselares ou do hipotálamo podem levar a uma diminuição da produção e libertação de ADH, surgindo sinais de diabetes *insipidus* central.⁵¹

A presença de glicose na urina não é muito frequente, estando presente apenas nos casos de HAC que desenvolvem diabetes *mellitus*.^{51,52}

A presença de proteinúria é muito comum, sendo que cerca de 45% dos cães com HAC têm proteína presente na urina, apresentando um RP:CU superior a 1.0. O RP:CU costuma ser entre 1 e 6.^{51,52} Esta proteinúria está frequentemente associada a ITU em cães com HAC.^{51,91} O cortisol aumenta a permeabilidade membranar a grandes moléculas, que acaba por danificar o epitélio glomerular e reduzir a reabsorção tubular de pequenas moléculas. A proteinúria é normalmente leve a moderada, sendo que a albumina é a proteína mais perdida. A proteinúria pode estar associada à presença de hipertensão arterial, que é muito frequente em cães com HAC.⁹¹

As ITU podem surgir em cerca de 50% dos cães com HAC. Geralmente existem poucas evidências da presença de hematúria ou células inflamatórias no sedimento urinário, devido ao efeito imunossupressor do excesso de glucocorticoides. Por este motivo é importante que a realização de urocultura (para avaliar a presença de uma infeção) seja feita a partir de uma amostra de urina colhida por cistocentese.^{51,52} Na análise do sedimento urinário é bastante

frequente a presença de cristalúria, principalmente de cristais à base de cálcio (oxalato de cálcio, fosfato de cálcio).⁹¹ A *Escherichia coli* é a bactéria mais frequentemente isolada nestas situações.⁹⁷

7.2. Imagiologia

Os exames imagiológicos, apesar de fornecerem bastante informação, não podem ser interpretados sem os resultados de outros exames, nomeadamente os testes endócrinos.

7.2.1. Radiologia

É aconselhável a realização de radiografias torácicas e abdominais em cães com suspeita de HAC. As radiografias podem fornecer informações sobre a presença de complicações do HAC ou doenças concomitantes que podem alterar o prognóstico do animal. Existem um conjunto de alterações radiológicas frequentemente encontradas em cães com HAC.⁵¹

Cães com suspeita de HAC-AD devem realizar radiografias torácicas para a pesquisa de metástases pulmonares, apesar destas não serem muito frequentes.^{51,53} Também em radiografias torácicas é possível, por vezes, visualizar mineralizações nos brônquios e nos anéis traqueais.⁵³ É possível a presença de alterações em radiografias torácicas compatíveis com TEP, como efusão pleural, má visualização da artéria pulmonar, infiltrados alveolares, cardiomegália (do lado direito), podem-se observar áreas com um aumento de radiolucência devido à diminuição da perfusão distal a um trombo e pode-se observar o aumento do diâmetro da artéria pulmonar principal. Por outro lado, podem não existir nenhuma alteração sugestiva de TEP.^{52,53}

As alterações mais frequentemente observadas nas radiografias abdominais de cães com HAC são a presença de distensão abdominal, com um excelente contraste radiográfico devido à deposição de gordura abdominal, a hepatomegália e a bexiga distendida.⁵² Se presentes, os cálculos urinários (se forem de cálcio) podem ser visíveis no trato urinário.^{51,104} Também é possível visualizar a presença de calcificações distróficas de várias estruturas, como a pele, a pélvis renal, o fígado, a mucosa gástrica ou ramos da artéria aorta abdominal.^{52,53,80} Por vezes é possível detetar a presença de osteopenia, que é geralmente leve e não tem grande relevância clínica.⁵² A interpretação de alterações ao nível das costelas e das vértebras não é muito sensível, devido à deposição de gordura abdominal.^{52,105}

Se as glândulas adrenais se encontrarem normais estas não são identificadas em radiografias.⁵¹ Aproximadamente 50% dos tumores adrenais podem ser identificados através de uma radiografia.⁸⁰ A adrenomegália é um achado raro que quando presente é fortemente sugestivo da presença de um tumor adrenal.⁵¹ Cerca de metade dos adenomas e dos carcinomas adrenais encontram-se calcificados, sendo possível visualizá-los radiologicamente apesar de não ser possível diferenciar o seu potencial de malignidade (se é um adenoma ou um carcinoma).⁵² A presença de mineralizações nas glândulas adrenais raramente ocorre em cães com HAC-HD.⁵³

As radiografias não são o método de diagnóstico imagiológico preferencial em cães com suspeita de HAC, uma vez que nem sempre servem de diagnóstico, pois têm uma baixa sensibilidade.¹⁰⁵

7.2.2. Ecografia

Com o uso de um equipamento de ecografia com alta resolução, um médico veterinário com experiência em ecografia consegue encontrar ambas as glândulas adrenais na maioria dos cães. As melhores imagens da adrenal são obtidas na zona intercostal lateral esquerda e direita e através de uma abordagem abdominal.⁵¹ A ecografia é melhor para diferenciar a causa de HAC comparada à radiografia.⁵³ Quando se observam alterações numa ou em ambas as glândulas adrenais, deve ser avaliado o tamanho, a natureza invasiva e a possibilidade de metástases.⁵² Se for identificada uma massa adrenal é importante examinar o fígado, baço e rins para pesquisa de metástases.⁵¹ Através de imagens ecográficas também é possível avaliar outras alterações que podem estar presentes em cães com HAC.⁵²

Em cães saudáveis, a glândula adrenal esquerda apresenta forma de amendoim (num plano sagital) e a glândula adrenal direita um formato em vírgula ou V (num plano mediolateral). O contorno das glândulas deve ser regular e o parênquima deve ser homogêneo e hipoeicoico em relação ao córtex renal. Normalmente o eixo longo das adrenais não se encontra alinhado com o plano medial ou dorsal do corpo do animal o que pode levar ao cálculo errado das dimensões desta glândula.⁵³ A espessura da glândula adrenal (ou seja, a dimensão dorso-ventral máxima da glândula num plano sagital) é o parâmetro mais informativo sobre a dimensão da adrenal avaliado na ecografia. A espessura máxima de uma glândula adrenal normal é de 7,4 mm, no entanto esta medida pode variar com o tamanho e raça do cão.^{52,53} Ambas as glândulas adrenais devem ser avaliadas durante o exame ecográfico.¹⁰⁶

Na maioria dos cães com HAC-HD é possível encontrar um aumento bilateral das glândulas adrenais, apesar de em 25% dos casos as glândulas adrenais terem dimensões normais.^{52,53} Frequentemente, em cães com HAC-HD, as glândulas adrenais encontram-se homogêneas e hipoeicóicas em relação ao córtex renal. Por vezes, pode-se visualizar um aumento adrenal assimétrico devido a áreas focais de diversos tamanhos e com ecogenecidade aumentada. Estas alterações são compatíveis com hiperplasia cortical nodular bilateral (uma forma rara de HAC, que pode ser confundida com uma massa adrenal) ou com calcificações das adrenais.^{52,53}

A presença de um TA funcional deve ser uma suspeita quando é possível visualizar na ecografia um aumento da glândula adrenal, com limites irregulares (que começa a perder a sua forma) ou que se apresenta invadindo ou comprimindo as estruturas adjacentes. A ecogenecidade é variável. Se existir uma assimetria moderada, uma atrofia da glândula adrenal contralateral à glândula que contém o tumor (espessura inferior a 4-5mm) ou destruição da arquitetura normal do tecido é possível que se trate de um TA funcional.⁵² No entanto a presença de uma glândula adrenal normal não exclui a presença de um TA na glândula contralateral.^{104,106}

A ecografia tem algumas limitações: é difícil diferenciar hiperplasia nodular bilateral de tumores adrenais bilaterais; as massas benignas e malignas não são possíveis de serem distinguidas⁵², apesar de uma glândula adrenal com mais de 40mm ser normalmente indicativa de malignidade. A presença de mineralizações também não permite distinguir um adenoma de um carcinoma, uma vez que estas alterações podem surgir em ambos.^{51,53} Não é possível através de ecografia distinguir um TA funcional de um feocromocitoma, de um aldosteronoma, de uma metástase ou de um TA não-funcional.⁵²

7.2.3. Tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética (RM)

A TAC e a RM são os métodos imagiológicos mais precisos e confiáveis para o diagnóstico de HAC.⁹⁸ A TAC e a RM fornecem informações sobre a hipófise importantes para o tratamento e prognóstico.⁵³ Enquanto as glândulas adrenais podem ser analisadas através de uma ecografia, a hipófise tem de ser analisada através de uma TAC ou RM.⁵²

Tanto a TAC como a RM apresentam melhor resolução de contraste que a radiografia e que a ecografia. Quanto melhor a resolução de contraste mais fácil é distinguir variações subtis entre os diferentes tecidos. Cada imagem representa uma secção do corpo (cuja espessura é aproximadamente 0,4mm e 1,0mm na TAC e na RM, respetivamente), composta por pequenos cubos designados de *voxels*, que são apresentados como *pixels* formando a imagem que vemos (com diferentes tons de cinza). A espessura da secção é o fator limitante destes exames imagiológicos. Num *voxel* podem-se encontrar vários tecidos de diferentes densidades sendo que quanto maior a espessura da secção, mais heterogénea será a densidade coexistente no voxel. A imagem expressa no *pixel* é uma cor, da escala de cinzas, correspondente à média das densidades coexistentes nesse *voxel*. Isto é possível observar na Figura 8. Uma diferença importante entre a TAC e a RM é que, nesta última, as secções podem ser adquiridas em qualquer plano (sagital, transversal, dorsal ou qualquer plano oblíquo), enquanto que as imagens obtidas através de uma TAC são imagens de secções transversas ao corpo. Já é possível a transformação destas imagens (obtidas por TAC) para outros planos, ou a transformação para uma imagem 3D.¹⁰⁷

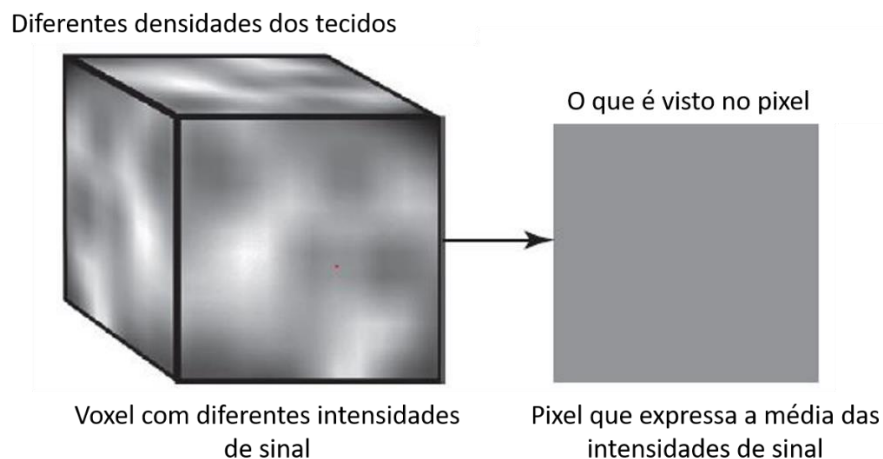


Figura 8 – Imagem ilustrativa de um voxel e do seu pixel correspondente. Apesar de um único voxel poder conter informação de diferentes tecidos com diferentes intensidades de sinal, o pixel apenas mostra uma média dessas intensidades de sinal. Tecidos com maior sinal vão aparecer como um pixel mais claro, enquanto, em tecidos em que o sinal é menor vão aparecer como um pixel mais escuro. (Imagem adaptada de Thrall, 2013)

As imagens da TAC são obtidas através da emissão e recepção de raios X. Os diferentes tecidos apresentam diferentes densidades consoante a absorção dos raios X. A emissão de raios X é feita com um tubo que emite raios X de forma rotativa. O computador associado permite o ajuste e reconstrução das imagens. As imagens através da RM são obtidas através das propriedades eletromagnéticas dos prótons, que se encontram em abundância nos tecidos do corpo. A energia (radiofrequência, que é emitida em pulsos) é transferida para os prótons e a partir dos prótons pode ser localizada espacialmente (em voxels individuais) formando uma imagem. O contraste das imagens é adquirido através dos diferentes tempos de relaxamento que os prótons apresentam, consoante o tecido em questão.¹⁰⁷

Na TAC, tumores hipofisários podem aparecer isodensos ou hiperdensos. A maioria dos tumores apresenta contornos ligeiramente marcados a muito marcados. A realização de uma TAC com contraste pode facilitar a identificação de uma massa hipofisária, no entanto, os tumores hipofisários mais pequenos podem não ser observado no TAC, com ou sem contraste, por isso, a falta de observação de uma massa hipofisária não exclui a sua presença.⁵³ A RM foi considerada mais sensível em relação à TAC na deteção de tumores hipofisários uma vez que produz imagens com melhor qualidade. Esta é muito sensível e pode até detetar tumores com apenas 3mm (sendo mais vantajosa para a identificação de microtumores).⁵¹

Cerca de 66% dos cães com HAC-HD que apresentam sinais clínicos neurológicos têm um tumor hipofisário detetável. No entanto mais de 70% dos cães sem alterações neurológicas têm uma massa hipofisária detetável e 20% têm um macrotumor.⁵²

A TAC e a RM conseguem também localizar os tumores das glândulas adrenais, bem como a sua vascularização, invasão dos tecidos e metástases distantes.^{51,52} As mineralizações que não foram visíveis na radiografia podem ser vistas numa TAC, bem como uma hipoplasia da glândula contralateral à glândula que contém o tumor. No entanto, o aumento das adrenais

nem sempre é perceptível em cães com HAC-HD. A hiperplasia nodular unilateral não é possível de ser distinguida de um TA. Também não é possível a distinção de um tumor benigno ou maligno da hipófise. Apesar da TAC ser bastante precisa para determinar invasão vascular, glândulas adrenais aumentadas podem aderir ou comprimir a veia cava caudal dando a ideia errada de invasão da mesma.⁵³

O tamanho da glândula hipofisária varia consoante a raça e o indivíduo, tornando difícil estabelecer um valor de referência.¹⁰⁸ Os tumores hipofisários em cães normalmente expandem-se dorsalmente devido à pouca resistência encontrada.⁵² O aumento da altura da hipófise (ou seja, um aumento dorsal para a região supraselar) é o primeiro sinal de aumento da hipófise. Podemos distinguir uma hipófise normal de uma aumentada através do cálculo da relação existente entre a altura da hipófise e a área do encéfalo (rácio P:B) através de uma imagem de TAC do centro da hipófise.¹⁰⁸ Uma hipófise aumentada tem um rácio P:B > 3,1mm enquanto uma hipófise normal o rácio P:B é $\leq 3,1$ mm.⁵²

A utilização da TAC para obtenção de uma série de imagens transversas do centro da hipófise durante e após uma rápida injeção IV de contraste (TAC dinâmico) pode frequentemente ajudar a distinguir a hipófise posterior (neurohipófise) da hipófise anterior (adenohipófise), devido às diferenças de vascularidade. Em cães normais, ocorre um realce precoce da zona central da hipófise posterior (designado de “flush hipofisário”) bem como um realce ténue e mais tardio da zona periférica da hipófise anterior. Uma distorção ou atraso neste “flush hipofisário” posterior pode ajudar a revelar a presença de pequenos tumores.⁵²

A TAC e a RM são especialmente indicadas quando outros testes foram incapazes de diferenciar HAC-HD de HAC-AD, quando o animal apresenta sinais clínicos neurológicos, antes da realização de cirurgia ou no caso de se considerar a realização de tratamento com radiação.¹⁰⁴

7.3. Testes funcionais endócrinos

Os testes endócrinos só devem ser realizados quando há fortes indícios da presença de HAC, baseado na observação dos sinais clínicos, alterações laboratoriais e achados imagiológicos.^{51,52,53} Os resultados destes testes podem ser influenciados por várias doenças, por isso deve ser evitada a realização destes testes em cães com doença não adrenal moderada a severa.⁵² Existem os testes de *screening*, que diagnosticam os cães que têm HAC e os testes de *discrimination*, que servem para diferenciar qual a causa de HAC, se HD ou AD.⁵² Os testes para diagnosticar HAC são o rácio cortisol/creatinina urinário (RC:CU), o Te-ACTH e o teste de supressão com doses baixas de dexametasona (TSDBD).^{51,52,53,75} Os testes usados para a distinção entre HAC-HD e HAC-AD são o TSDBD, o teste de supressão com doses altas de dexametasona (TSDAD), O TSDAD juntamente com o RC:CU, a medição da concentração de ACTH endógena basal (ACTHe), e exames imagiológicos (ecografia, TAC e RM).^{52,75}

Os testes endócrinos assentam na demonstração de duas características presentes em qualquer forma de HAC: 1) o aumento de produção de cortisol e 2) diminuição da sensibilidade

ao feedback negativo exercido pelos glucocorticoides.^{50,53} Os testes funcionais permitem fazer esta avaliação, no entanto estes não são 100% sensíveis ou específicos, podendo haver falsos-negativos e falsos-positivos. Por isso deve ser utilizado mais do que um teste endócrino.⁵³

De modo a perceber quão bom é um teste é importante perceber o que é a sensibilidade e a especificidade de um teste. A sensibilidade é a percentagem de indivíduos doentes que são identificados como estando doentes. Por exemplo, um teste com 95% de sensibilidade, significa que 95% dos animais doentes são identificados como estando doentes, mas 5% dos animais doentes são identificados como não estando doentes. A sensibilidade reflete os falsos negativos. A especificidade é a percentagem de indivíduos não doentes que são identificados como não estando doentes. Por exemplo, um teste com 86% de especificidade, significa que 86% dos animais que tiveram um resultado negativo não estão doentes, mas 14% dos animais que não estão doentes têm um teste positivo, indicando (erradamente) que estão doentes. Por isso, a especificidade reflete os falsos-positivos.⁵³

7.3.1. Concentração de cortisol endógeno

Uma medição sérica de cortisol endógeno não tem grande valor diagnóstico devido à sobreposição de diferentes valores quer em animais com HAC, quer em animais com doença não adrenal, quer em animais saudáveis.^{51,98} Para além disto a secreção de ACTH é pulsátil, resultando numa concentração de cortisol muito variável, que por vezes pode ser encontrada dentro dos valores de referência mesmo em cães com HAC.^{74,109}

Têm vindo ainda a surgir novos métodos para a medição de cortisol, como a medição de cortisol através da saliva, e mais recentemente a medição de cortisol através do pelo.¹¹⁰ A medição da concentração de cortisol na saliva (bem como a medição da concentração de cortisol sérica), avalia um momento específico. A colheita das amostras para ambos os testes costuma causar stress aos animais.¹¹¹ Num estudo foi testada uma colheita de saliva menos stressante para os animais, utilizando biscoitos escondidos, de modo a que a salivação dos cães aumentasse e que a colheita de saliva fosse mais voluntária por parte dos animais, diminuindo a necessidade de contenção dos mesmos. As concentrações de cortisol não são afetadas pelo manuseamento do animal se este demorar até quatro minutos, não tendo por isso sido afetadas neste estudo. A saliva tem vindo a ser utilizada como um método válido para a medição da concentração de cortisol. A técnica de colheita de saliva apresentada neste estudo, torna esta colheita mais simples e permite a obtenção de resultados mais fidedignos uma vez que os animais são sujeitos a menor stress. Este método facilita ainda a colheita de saliva pelo proprietário.¹¹⁰

A medição da concentração de cortisol através do pelo do animal é um método que permite uma melhor avaliação das concentrações de cortisol durante um longo período de tempo, sendo menos sensíveis a ritmos circadianos individuais e momentos stressantes. Este estudo confirmou que o uso do pelo dos animais é um meio válido para a avaliação das concentrações de cortisol.¹¹⁰ Já foi demonstrado que a concentração de cortisol no pelo encontra-

se elevada em cães com HAC, comparativamente a cães saudáveis e até em relação a cães com outras doenças (controladas).^{112,113} A medição de cortisol no pelo representa um novo método para avaliar o excesso de produção de glucocorticoides em cães e deve ser explorada futuramente como um método não invasivo de diagnóstico em cães com HAC.¹¹² As principais dificuldades em avaliar a concentração de cortisol nos pelos dos cães é devido à falta de conhecimento de um intervalo de valores de referência, e a falta de standardização nos métodos de extração do cortisol e de medição do mesmo.¹¹¹

7.3.2. Rácio cortisol/creatinina urinário (RC:CU)

O RC:CU é um teste com uma elevada sensibilidade (superior a 90%)⁵³, mas com uma baixa especificidade (que pode ser entre os 20% e os 77% dependendo do laboratório). Devido à sua elevada sensibilidade este teste é bom para excluir a presença de HAC, uma vez que um rácio normal torna o diagnóstico de HAC pouco provável. No entanto, como é pouco específico e encontra-se aumentado em cães em diferentes situações, são necessários mais testes quando o rácio se encontra aumentado em cães com suspeita de HAC.⁵² Nestas situações, para confirmação do diagnóstico de HAC, deve-se realizar o TSDBD ou o Te-ACTH. O RC:CU é simples, rápido e não invasivo.⁵³

A excreção de cortisol urinário varia com a concentração sanguínea de cortisol e com a quantidade de urina. Uma vez que a excreção de creatinina é relativamente constante, quando a função renal se encontra estável, faz-se a divisão da concentração de cortisol urinário pela concentração de creatinina, o que anula o efeito de diluição do volume de urina, permitindo uma melhor interpretação da concentração de cortisol urinário.⁵³

A amostra de urina é melhor quando colhida em casa, pelo menos dois dias após uma visita a um médico veterinário, de modo a evitar o efeito do stress.⁵² É preferível que seja colhida a primeira urina da manhã, de modo a representar várias horas de produção de urina.⁵³ Para resultados mais fidedignos deve-se usar amostras de urina colhida em duas manhãs consecutivas, pelo dono, em casa (um ambiente confortável e sem stress).⁷⁵ Este rácio encontra-se aumentado quando os valores são superiores a $10 \times 10^{-6} \mu\text{mol/L}$.⁵¹ Valores abaixo de $10 \times 10^{-6} \mu\text{mol/L}$ excluem o diagnóstico de HAC enquanto que valores acima deste valor não confirmam este diagnóstico.⁵¹

7.3.3. Testes de estimulação com ACTH (Te-ACTH)

O Te-ACTH é um teste que permite avaliar a função das adrenais, uma vez que as estimula a produzir mais glucocorticoides.^{80,98} Ele avalia as reservas das glândulas adrenais.^{52,53} Este é o teste de eleição para identificar os casos de HAC-Ia,⁵² é o único teste recomendado para a monitorização da resposta ao tratamento para HAC,⁵³ e também é útil para diagnosticar hipoadrenocorticismos.⁷⁵ A principal desvantagem é uma menor sensibilidade que o TSDBD, especialmente em relação aos cães com HAC-AD.⁵³ Apresenta uma sensibilidade de 85% nos casos de HAC-HD e 60% nos casos de HAC-AD. A especificidade é cerca de 85% a 90%.⁵²

Por outro lado, o Te-ACTH não permitiu a distinção dos cães com HAC-HD dos cães com HAC-AD.⁵³

O teste é seguro, simples e não é moroso (máximo de uma a duas horas).⁵³ Encontram-se vários protocolos descritos para a realização deste teste. O Te-ACTH utiliza ACTH exógena, que pode ser um péptido sintético que contém os primeiros 24 aminoácidos da ACTH, tetracosactide (Synacthen) ou cosintropina (Cortrosyn), ou pode ser um gel aquoso de ACTH porcina (Acthar Gel).^{52,53} Existem vários protocolos para o Te-ACTH sendo que tem de ser realizada uma medição da concentração de cortisol antes e uma a duas horas depois da administração de ACTH exógena.⁵² É importante que seja administrada uma dose capaz de promover a estimulação máxima da reserva adrenocortical de cortisol.⁷⁴ O uso deste teste tem vindo a diminuir devido à baixa sensibilidade que apresenta (principalmente comparando a outros testes), a baixa disponibilidade e o elevado custo da ACTH sintética.⁵²

Os resultados do Te-ACTH são frequentemente inconclusivos e valores muito elevados ($>30\mu\text{g/dL}$) podem ocorrer em cães que não têm HAC.⁷⁵ A presença de doenças não adrenais pode levar a valores muito elevados no Te-ACTH.⁵¹ Valores de cortisol após a administração de ACTH entre $6\mu\text{g/dL}$ e $18\mu\text{g/dL}$ encontram-se de acordo com os valores de referência, valores iguais ou inferiores a $5\mu\text{g/dL}$ são sugestivos de HAC-Ia ou hipoadrenocorticismo, valores entre $18\mu\text{g/dL}$ e $24\mu\text{g/dL}$ são inconclusivos e valores acima de $24\mu\text{g/dL}$ são compatíveis com HAC (desde que os sinais clínicos e alterações clinicopatológicas do animal sejam compatíveis com o diagnóstico).⁷⁵ Em cães com HAC-Ia o córtex adrenal é inibido pela administração exógena de glucocorticoides, por isso as concentrações de cortisol endógenas encontram-se abaixo do valor de referência, muitas vezes abaixo do limite mínimo detetável do teste. O diagnóstico de HAC-Ia é feito com base nas concentrações de cortisol (que se encontram inibidas) e pela presença de sinais clínicos de HAC com uma história clínica de administração de glucocorticoides, por qualquer via.⁵³

7.3.4. Teste de supressão com doses baixas de dexametasona (TSDBD)

Este teste demonstra a diminuição de sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao feedback negativo exercido pelos glucocorticoides, que é uma das características do HAC. As principais vantagens deste teste é a elevada sensibilidade (90% a 100%) e em cerca de 40% dos casos permite a distinção de HAC-HD de HAC-AD.^{52,53,114} Como desvantagens, apresenta uma especificidade baixa (44% a 73%) e o tempo de duração do teste é cerca de oito horas.^{53,114} A dexametasona é metabolizada mais rapidamente em cães com HAC.⁵³ Os resultados deste teste podem não ser fidedignos no caso de animais tratados com fenobarbital ou animais sujeitos a eventos que causem stress (como o momento da consulta). Sempre que o animal tiver uma doença não adrenal, a realização deste teste deve ser adiada até a doença estar controlada.⁵² O TSDBD não deve ser utilizado na monitorização de pacientes durante o tratamento e não permite distinguir animais com HAC espontâneo de iatrogénico.¹¹⁴

Para a realização deste teste é administrada dexametasona, utilizando o polietileno glicol (0,015mg/kg IV ou IM) ou o fosfato dissódico de dexametasona (0,01mg/kg IV). É colhido sangue antes da administração de dexametasona (t0h), quatro horas após (t4h) e oito horas após (t8h).⁵²

Numa resposta fisiológica à administração de dexametasona, a hipófise sofre feedback negativo, diminuindo a secreção de ACTH, havendo uma diminuição da estimulação do córtex adrenal e consequentemente havendo uma diminuição da liberação de cortisol.^{52,53} Os cães saudáveis vão apresentar valores de concentração de cortisol, no momento t4h e t8h, inferiores aos limites detetáveis do teste.^{51,53} Os cães com HAC têm uma resistência anormal à supressão da dexametasona. Em cães com sinais clínicos de HAC, a falta de supressão do cortisol é consistente com o diagnóstico. As concentrações de cortisol no momento t0h e no momento t8h são usadas na interpretação para o diagnóstico de HAC (teste de *screening*), enquanto a concentração de cortisol no momento t4h pode ajudar a diferenciar o HAC-HD do HAC-AD.⁵² Nos cães com HAC-HD, o tumor hipofisário apresenta alguma resistência ao feedback, por isso, persiste alguma secreção de ACTH, continuando a haver secreção de cortisol. Nos pacientes com HAC-AD, as concentrações endógenas de ACTH já se encontram suprimidas devido à contínua produção de cortisol pelo tumor adrenal, por isso, a dexametasona não tem nenhum efeito adicional na hipófise, continuando a haver produção de cortisol.⁵³ As diferentes respostas à dexametasona podem ser observadas na Figura 9

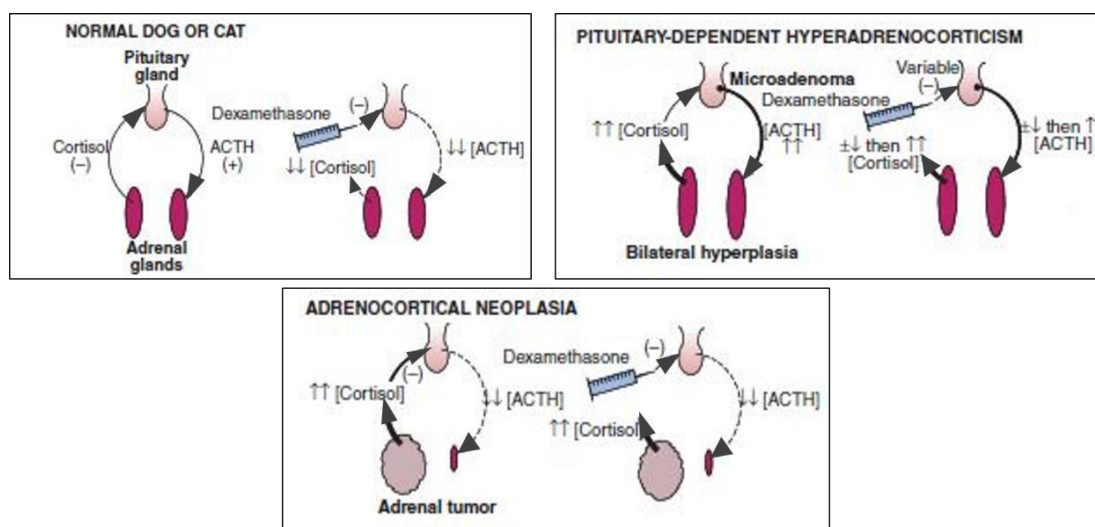


Figura 9 - Efeitos da dexametasona no eixo hipófise-adrenal (Imagem adaptada de Nelson, 2014)

Cerca de 30% dos cães com HAC-HD demonstram uma supressão do cortisol no momento t4h (<1,4mcg/dL ou <40nmol/L), com um aumento da concentração de cortisol no momento t8h. Este padrão em "V" é indicativo de HAC-HD, sendo que neste caso não são necessários mais testes para diferenciar a causa de HAC. Cães em que as concentrações séricas de cortisol nos momentos t4h e t8h desceram para menos de 50% da concentração basal de cortisol provavelmente têm HAC-HD. Se a concentração de cortisol no momento t8h for menor que 50% da concentração de cortisol basal, mas ≥ 1 mcg/dL, então é provável que se trate de um

cão com HAC-HD. Estas situações ocorrem em cerca de 65% dos cães com HAC-HD. Nas situações em que não ocorreu supressão do cortisol, nem no momento t4h nem no momento t8h (concentrações de cortisol >1,4mcg ou >50% do valor da concentração de cortisol basal), os resultados não permitem a distinção entre HAC-HD de HAC-AD.⁵² Na Figura 10 é possível observar um gráfico com a interpretação dos possíveis resultados de um TSDBD.

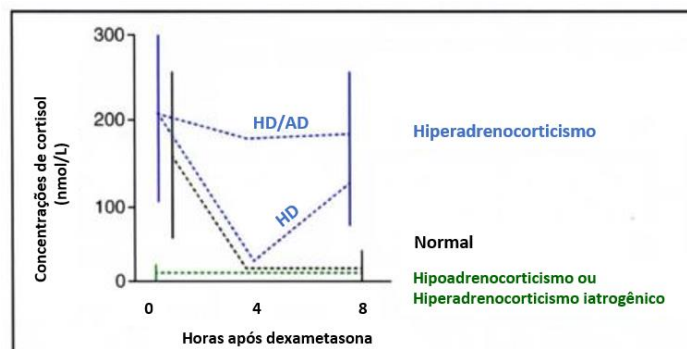


Figura 10 – Interpretação dos resultados de um TSDBD. Legenda: HD – Hiperadrenocorticism hipofiso-dependente, AD- Hiperadrenocorticism adrenal-dependente. (Adaptado de Mooney, 2012).

Se os resultados do TSDBD forem inconclusivos, ou seja, se não for possível diferenciar a causa do HAC ou se os resultados forem normais, mas houver uma forte suspeita de HAC, o teste deve ser repetido ou devem ser realizados outros testes.⁵² A interpretação deste teste deve ser feita de acordo com os valores de referência estabelecidos pelo laboratório.^{52,114}

7.3.5. Medição da 17-OH progesterona

Alguns cães apresentam sinais clínicos e alterações laboratoriais compatíveis com HAC, no entanto, os resultados obtidos nos testes utilizados para o diagnóstico de HAC (como o Te-ACTH, o TSDBD e o RC:CU) não permitem a confirmação do diagnóstico. Estes casos são designados como HAC atípico. Foi sugerido que nestas situações pode existir um distúrbio na produção de esteroides, e que alguns dos precursores do cortisol, como a 17-OH progesterona, podem estar aumentados, apesar de apresentarem concentrações de cortisol dentro do normal.^{51,52}

A resposta da 17-OH progesterona à administração exógena de ACTH parece ser um método útil para o diagnóstico de HAC em casos atípicos. Este precursor do cortisol encontra-se aumentado em cães com HAC atípico e típico.^{115,116} No entanto, os valores de 17-OH progesterona devem ser interpretados com cuidado uma vez que existe um estudo, que compara cães com neoplasia não-adrenal e cães com suspeita de HAC, que relata falsos positivos.¹¹⁷

Uma vantagem deste teste é que a medição de 17-OH progesterona pode ser realizada nas mesmas amostras de plasma que foram colhidas para o Te-ACTH convencional, não sendo mais invasivo para o animal e não demorando mais tempo que um Te-ACTH. Os resultados da medição de 17-OH progesterona devem ser interpretados em conjunto com os achados clínicos e com outros resultados laboratoriais. A medição deste precursor do cortisol pode ainda ser utilizada na monitorização de pacientes tratados com mitotano.¹¹⁵

7.3.6. Rácio cortisol/creatinina urinário combinado com teste de supressão com doses baixas de dexametasona (RC:CU/TSDBD)

Este é um teste alternativo ao TSDBD, em que a administração de dexametasona é oral e que os resultados são obtidos através do RC:CU.^{52,75} Este teste permite diagnosticar HAC.⁷⁵

O teste consiste na colheita de duas amostras de urina em duas manhãs consecutivas, estas amostras devem ser armazenadas no frigorífico. Após a colheita da segunda amostra de urina, é administrada dexametasona oral ao cão, numa dose de 0,01mg/kg. Cerca de quatro horas após a administração de dexametasona oral, a bexiga do cão tem de ser esvaziada. Após oito horas da administração de dexametasona oral deve ser colhida uma amostra de urina para fazer a medição do RC:CU. Para valores de RC:CU inferiores a $1,0 \times 10^{-6}$ significa que houve supressão da secreção de cortisol pelas glândulas adrenais, logo, o animal não tem HAC.¹¹⁸ Cães com HAC não é esperado que ocorra supressão.⁵²

7.3.7. Testes de supressão com doses altas de dexametasona (TSDAD)

A maioria das vantagens e desvantagens do TSDBD aplicam-se também ao TSDAD. Uma desvantagem do TSDAD é que é impossível a confirmação do diagnóstico de HAC-AD.⁵³ O protocolo para o TSDAD é similar ao TSDBD, os tempos para a medição da concentração de cortisol são os mesmos (t0h, t4h e t8h). No entanto a dose de dexametasona administrada é 10 vezes superior (0,1mg/kg).⁵³ Alguns cães com HAC-HD exibem alguma resistência à supressão no TSDBD, contudo, doses mais elevadas de dexametasona podem ultrapassar essa resistência. Por outro lado, em cães com HAC-AD, independentemente da dose de dexametasona utilizada, não é alcançada a supressão da secreção de cortisol.⁵²

Um decréscimo na concentração de cortisol $<1,4 \text{ mcg/dL}$ (40 nmol/L) ou menos de 50% da concentração basal de cortisol, quer no momento t4h quer no momento t8h é geralmente considerado diagnóstico de HAC-HD, excluindo HAC-AD. No entanto a falta de supressão não é diagnóstico de HAC-AD, uma vez que em cerca de 35% dos cães com HAC-HD não ocorre supressão da secreção de cortisol, nem mesmo com doses elevadas de dexametasona. Existem evidências que sugerem que os cães com grandes tumores hipofisários têm uma menor probabilidade de responder independentemente da dosagem.^{52,53} O TSDAD só trás informação adicional em cerca de 10% dos casos que já realizaram o TSDBD. Por isso é útil a realização do TSDBD como rotina em cães com suspeita de HAC, em caso de dúvida em distinguir qual a causa de HAC é preferível a realização de outro teste de diferenciação como exames imagiológicos ou medição da ACTHe.⁵²

7.3.8. Rácio cortisol/creatinina urinário combinado com teste de supressão com doses altas de dexametasona (RC:CU/TSDBD)

Ao TSDAD também se pode combinar o RC:CU. Este teste pode ser utilizado para o diagnóstico de HAC. São colhidas três amostras de urina em três manhãs consecutivas, em

casa, para a medição do RC:CU. Após a colheita da segunda amostra de urina, são administradas três doses de dexametasona (a uma dose de 0,1mg/kg) em intervalos de oito horas. O valor basal RC:CU é obtido através das primeiras duas amostras de urina. Se este valor estiver aumentado, é compatível com a presença de HAC. Se adicionalmente a estes resultado, o valor da terceira amostra do RC:CU for menor que 50% do valor basal, é provável que estejamos perante um caso de HAC-HD.⁵²

7.3.9. Medição da ACTHe

A medição da ACTHe não é utilizada para diagnosticar HAC, mas sim para diferenciar a sua causa quando já há um diagnóstico de HAC confirmado.⁵² As vantagens da medição da ACTHe incluem a necessidade de apenas uma colheita de sangue e a possibilidade de diagnosticar HAC-AD.⁵³ As concentrações de ACTHe encontram-se normais a aumentadas em cães com HAC-HD (>40pg/mL ou >8,8pmol/L), devido à secreção de ACTH pelo tumor hipofisário. Em cães com HAC-AD ou HAC-la encontram-se normalmente baixas ou não detetáveis (<20pg/mL ou <4,4pmol/L), pois a secreção elevada de cortisol inibe a secreção de ACTH.^{52,53} Em cerca de 20% das vezes, pode ser obtido um valor de ACTHe que não serve de diagnóstico (20-40pg/mL), nestes casos este teste deve ser repetido ou podem ser realizados exames imagiológicos.⁵²

A grande desvantagem é que o processo de colheita de amostras, o seu manuseamento e análise é bastante sensível e dispendioso. As amostras devem ser colhidas para um tubo de heparina ou de ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e imediatamente centrifugadas (durante 15 minutos). De seguida o plasma é colocado em tubos de plástico ou polipropileno (uma vez que a ACTH adere ao vidro) e imediatamente congelado até ser analisado. As amostras de plasma devem ser enviadas em gelo seco durante as alturas menos quentes do dia. Se estas condições não puderem ser asseguradas deve ser adicionada aprotinina (agente hemostático que inibe as proteases) aos tubos, de modo a preservar a ACTHe. Nesta ultima situação a amostra pode ser enviada refrigerada, não tendo de ser congelada.⁵²

7.3.10. Outros testes

Encontram-se documentados outros testes, como a combinação do Te-ACTH com o teste de supressão com dexametasona ou o teste de estimulação com CRH e ADH. A combinação do Te-ACTH com o TSDAD tem como objetivo servir de diagnóstico e de diferenciação da causa de HAC. Os resultados são interpretados individualmente. No entanto, a sensibilidade é mais baixa e poderá haver alguma confusão na interpretação dos resultados. No teste de estimulação com a CRH e ADH, aparentemente os cães com HAC-HD apresentam uma maior resposta à ADH do que à CRH. Contudo, a amostra do estudo realizado não foi representativa, sendo necessários mais estudos. Estes testes não trazem benefícios em relação aos testes acima referidos, pelo que não existe indicação para serem realizados para o diagnóstico de HAC ou diferenciação da causa do mesmo.⁵³

8. Tratamento

O tratamento para o HAC só se encontra indicado quando os sinais clínicos, os achados durante o exame físico, os resultados laboratoriais e os testes endócrinos indicam a presença desta síndrome.⁷⁵

O tratamento e protocolo utilizados, bem como o prognóstico, dependem da forma de HAC em questão. Por este motivo é muito importante obter um diagnóstico que diferencie o HAC-HD do HAC-AD, antes de ser escolhido o tratamento a realizar.⁵³ É importante ter em conta a presença de complicações ou de doenças concomitantes, a gravidade das condições que afetam o animal, os tratamentos disponíveis, a eficácia desses tratamentos, os efeitos adversos e as preferências do médico veterinário e do dono do animal. Também é preciso considerar os custos do tratamento e as necessidades de monitorização (avaliações de seguimento).⁵² Os donos devem entender as vantagens e desvantagens de cada tratamento, incluindo o facto do tratamento médico não ser curativo e ser um processo que vai acompanhar o animal até ao fim da sua vida. Em cães com HAC-HD nem o trilostano nem o mitotano vão afetar o tumor hipofisário, portanto a secreção excessiva de ACTH vai continuar ou até aumentar. O tratamento tem como objetivo melhorar a qualidade de vida do animal e do dono. É preciso ter também em consideração que nem todos os cães com HAC precisam de tratamento.⁵³ Por vezes, em animais com sintomatologia ligeira ou sem sintomatologia não existe a necessidade de iniciar tratamento, devendo estes animais ser monitorizados para a progressão dos sinais clínicos.¹⁰⁴ Deve também ser tido em consideração que estes fármacos, como o mitotano e o trilostano, têm efeitos secundários, por isso a decisão de se iniciar o tratamento não deve ser tida de ânimo leve.⁵³

Enquanto o uso de trilostano se tem tornado o tratamento de escolha para os cães com HAC, o mitotano também se tem mostrado eficaz em resolver as alterações clínicas e bioquímicas. Tanto o trilostano como o mitotano tem causado efeitos adversos graves. Ambos os fármacos diminuem o cortisol plasmático e aumentam as secreções de ACTH. Cães com macrotumores hipofisários podem beneficiar do uso de radiação como tratamento, que pode levar à diminuição do tamanho do tumor bem como reduzir os sinais neurológicos.⁵²

8.1. Tratamento médico

8.1.1. Trilostano

O trilostano é um esteroide sintético que atua como inibidor competitivo do sistema 3 β -hidroxisteroide desidrogenase (3 β -HSD), que é responsável pela conversão da pregnenolona em progesterona, pela conversão de 17-OH pregnenolona em 17-OH progesterona e a conversão de DHEA em androstenediona. Portanto, o seu uso bloqueia a síntese de glucocorticoides, mineralocorticoides e hormonas sexuais.^{51,70} Através da inibição da 3 β -HSD, o trilostano leva a uma diminuição da secreção de cortisol, e também a uma diminuição (menos acentuada) de

aldosterona.⁵² Esta diminuição da secreção de cortisol é reversível e consequentemente leva a uma melhoria dos sinais clínicos.⁷⁰

Os efeitos inibitórios do trilostano sobre a 3β -HSD são confirmados pela diminuição da concentração de cortisol plasmático com o aumento concomitante de 17-OH pregnenolona. Por outro lado, a concentração de 17-OH progesterona não se altera, sugerindo que o trilostano pode ainda ter algum efeito inibitório sobre a 11β -hidroxilase, influenciando a interconversão do cortisol ativo para cortisona (a sua forma inativa) pelo 11β -HSD⁵² existindo uma diminuição maior do cortisol comparativamente à cortisona.^{51,119} Isto sucede porque o trilostano está associado a uma diminuição da atividade da 11β -HSD do tipo 1 (que é responsável pela conversão da cortisona em cortisol).¹¹⁹ As ações do trilostano na esteroidogênese podem ser observadas na Figura 11. O trilostano atinge o seu pico de concentração duas horas após a sua administração, sendo completamente metabolizado passado 10 a 18 horas.^{52,104}

O manuseamento do trilostano tem menos riscos que o manuseamento do mitotano.¹²⁰ A sua manipulação deve ser evitada por mulheres grávidas ou que estão a tentar engravidar, devido aos seus efeitos anti-progesterona.⁵¹ As cápsulas de trilostano não devem ser partidas antes da sua administração.¹²⁰

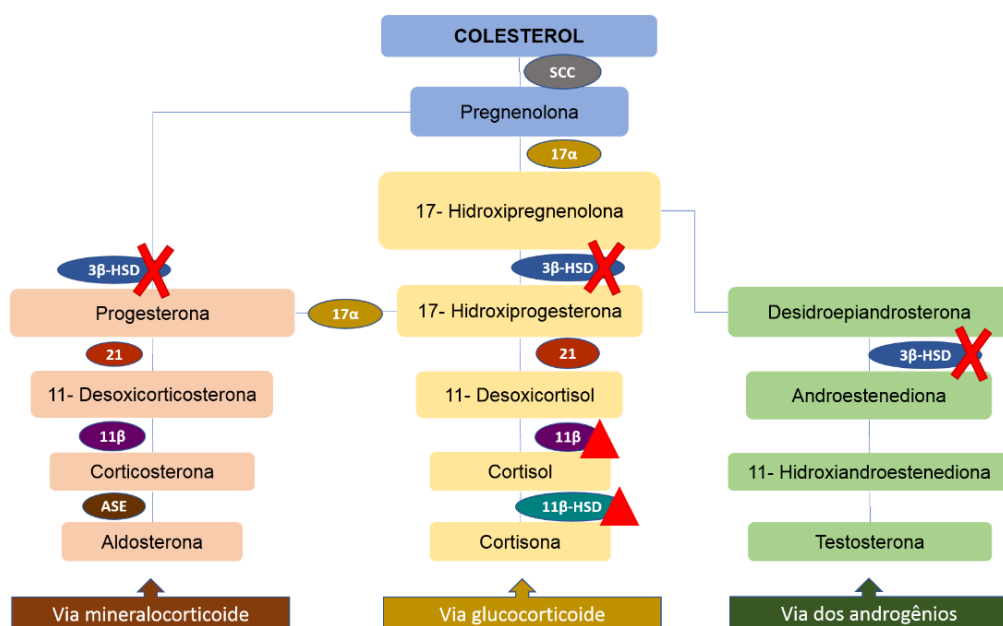


Figura 11 - Esquema ilustrativo das diferentes vias de síntese dos esteroides e dos locais onde trilostano atua. Legenda: SCC – enzima que cliva a cadeia principal de colesterol (*Side Chain Clivage*); 17α - 17α -hidroxilase; 3β -HSD - 3β hidroxisteroide desidrogenase; 21 – 21 -hidroxilase; 11β - 11β -hidroxilase; ASE - enzima mitocondrial sintetizadora de aldosterona; 11β -HSD - 11β hidroxisteroide desidrogenase; X- local da ação inibitória do trilostano ▲ -locais de outros possíveis efeitos do trilostano. (Adaptado de Klein, 2003; Ramsey, 2010; Kooistra et al, 2010).

Protocolo terapêutico: Na fase de indução a dose inicial indicada pela *Dechra Veterinary Products* (DVP) é de 2.2-6.7mg/kg uma vez por dia.¹²¹ Apesar das recomendações da DVP o trilostano pode começar a perder o seu efeito passadas oito a 10 horas após a sua administração. A administração de trilostano duas vezes por dia apresenta uma boa eficácia e pode au-

mentar a probabilidade de remissão em cães com HAC HD.¹²² Por outro lado os efeitos adversos parecem ser semelhantes em ambos os protocolos. No entanto parece não haver diferenças significantes nas concentrações de cortisol após o Te-ACTH nos dois protocolos de tratamento com trilostano.¹²³ Existem estudos que demonstraram que doses mais baixas, 0.2–1mg/kg a cada 12 horas são eficazes e estão associadas a menos efeitos adversos. Na maioria dos cães, a supressão de cortisol dura menos de 12 horas, motivo que explica porque os protocolos com uma única administração de trilostano por dia não são eficazes em todos os cães.⁵² O tratamento deve ser iniciado com a mínima dose possível tendo em conta o peso corporal do animal e a dosagem das cápsulas disponíveis.¹²¹ Cães com mais de 25kg normalmente doses mais baixas são suficientes para ocorrer o controlo dos sinais clínicos.¹²² A dose inicial recomendada é de 0.5–1mg/kg PO a cada 12 horas ou, caso os donos não consigam ou não queiram fazer administrações bdiárias, 1-2mg/kg PO a casa 24 horas.⁵² Neste momento existem 5 tamanhos de cápsulas de trilostano: 5, 10, 30, 60 e 120mg, para administração oral.¹²¹ As administrações devem ser feitas juntamente com a ingestão de alimento, de modo a aumentar a absorção gastrointestinal.¹⁰⁴

Passados cerca de sete a dez dias os donos devem começar a notar um aumento de atividade e uma diminuição da PU, PD e PF. Os problemas dermatológicos podem levar meses a resolver. Por vezes a sintomatologia dermatológica pode piorar antes de melhorar.⁵² Passados 10 a 14 dias com a dose inicial, o cão deve ser reavaliado. Deve ser realizado um Te-ACTH após a administração de trilostano e devem ser realizadas análises laboratoriais (com especial atenção aos eletrólitos (sódio e potássio), função renal (ureia e creatinina) e hepática (enzimas hepáticas)).^{50,121} O Te-ACTH reflete as reservas adrenocorticais e por isso é a forma mais objetiva, específica e sensível de avaliar a resposta ao tratamento. O ajuste da dose de trilostano tem também em consideração a evolução dos sinais clínicos do animal. O primeiro controlo tem como objetivo evitar a sobredosagem, sendo que a dose de trilostano não deve ser aumentada nesta primeira reavaliação. Também pode ser utilizada a densidade urinária (medida antes da administração de trilostano) para realizar ajustes na dosagem de trilostano. O resultado do Te-ACTH determina a dose e a densidade urinária determina a frequência. Por exemplo, um cão que continua com PU/PD, com uma densidade urinária inferior a 1,020 e com uma concentração de cortisol pós-ACTH entre 1.5–5.5µg/dL, aumenta-se a frequência de administração de trilostano. Após a primeira reavaliação o animal deve ser novamente reavaliado passado um mês, três meses e depois a cada três a seis meses.⁵² Sempre que houver uma alteração da dose de trilostano o animal deve ser reavaliado 10 a 14 dias após essa alteração.¹²¹ O ajuste da dose de trilostano deve acontecer de acordo com Tabela 25.

Tabela 25 – Medidas aconselhadas de acordo com a avaliação do animal após 10 a 14 dias de tratamento com trilostano. (Adaptada de DVP, 2015, Gallagher, 2014 e Ettinger, 2016).

Cortisol sérico pós-ACTH		Medidas aconselhadas
µg/dL	nmol/L	
<1.45	<40	Parar o tratamento. Reavaliar e se retomar o tratamento, só começar passados 5-7 dias, usando uma dose 25-50% mais baixa.
1.45 a 5.4	40 a 150	Continuar com a mesma dose
>5.4 a 9.1	>150 a 250	Continuar com a mesma dose, se os sinais clínicos estiverem bem controlados OU Aumentar dose, se os sinais clínicos de HAC ainda forem evidentes (Deve ser utilizada uma combinação de diferentes tamanhos de cápsulas para aumentar a dose lentamente)
>9.1	>250	Aumentar a dose inicial (a dose deve ser aumentada 25 a 50%, e o animal deve ser reavaliado passado 2-4semanas)

É muito importante que o Te-ACTH seja sempre feito passado o mesmo número de horas após a administração de trilostano. Por exemplo, se o primeiro Te-ACTH foi realizado quatro horas após a administração de trilostano, então os próximos Te-ACTH's para a monitorização do animal devem ser sempre realizados quatro horas após a administração de trilostano. As concentrações de cortisol obtidas num Te-ACTH realizado duas horas após a administração de trilostano são mais baixas do que as mesmas obtidas num teste realizado quatro ou mais horas após a administração de trilostano.¹²⁴ A realização do Te-ACTH pode ser realizada duas a três horas após administração do trilostano, coincidindo com o pico de ação deste ou antes da próxima dose de trilostano. Por vezes, a realização do Te-ACTH não é possível, devido ao custo associado ou à falta de disponibilidade. Nestas situações é necessário haver outras formas de avaliar a eficácia da dose de trilostano utilizada. As observações do dono em relação à evolução dos sinais clínicos dos animais são muito subjetivas e por isso foi proposto outro método para a sua monitorização. Este método implica a medição da concentração sérica de cortisol imediatamente antes da administração do trilostano. Um bom controlo clínico está associado a concentrações de cortisol entre 1,4-5 µg/dL (40-139 nmol/L).⁵²

O controlo ecográfico permite observar as glândulas adrenais, normalmente aumentadas de tamanho devido ao aumento da secreção de ACTH provocada pela diminuição do feedback negativo pelo cortisol. Pode ocorrer um aumento de ecogenecidade na zona externa. A visualização de zonas com ecogenecidade heterogénea pode indicar necrose.⁵²

Não existem recomendações quando estamos perante um cão com HAC, a ser tratado com trilostano, que se encontra com os sinais clínicos controlados e concentrações de cortisol baixas (mas não abaixo do necessário para parar o tratamento devido ao risco de desenvolvimento de hipoadrenocorticism). Vários estudos recomendam diferentes abordagens, desde a decisão de manter a mesma dose, diminuir a dose ou deixar ao critério do médico veterinário.

No entanto, este estudo sugere que é seguro manter a mesma dose de trilostano em cães com HAC clinicamente controlado e com concentrações de cortisol baixas três a seis horas após a administração de trilostano.¹²⁵

Efeitos adversos e contra-indicações: O trilostano tem uma menor incidência de efeitos adversos comparado com o mitotano. Estudos mais recentes indicam que a administração desta droga duas vezes por dia, ao invés do que se encontra indicado pela DVP, permite diminuir a dose total diária, diminuindo também a frequência e gravidade dos efeitos secundários (para além do custo do tratamento a longo termo).¹²⁰ Os efeitos adversos, quando presentes, são normalmente leves e são provocados pelas concentrações baixas de cortisol e/ou aldosterona.⁵² Os efeitos adversos frequentemente observados são vômitos, inapetência, diarreia, letargia, fraqueza e diminuição do apetite.^{52,120} Por vezes pode ainda ocorrer depressão e anorexia.⁵² Raramente podem ocorrer reações fatais como diarreia hemorrágica, colapso, crises de hipoadrenocorticismismo ou necrose adrenal.¹²⁰ No caso da evolução de sinais clínicos graves o tratamento deve ser parado imediatamente. Na ocorrência de uma sobredosagem de trilostano, a função adrenal podem permanecer inibida por dias, meses ou anos. A presença de hipocortisolismo pode ocorrer, com ou sem deficiência em mineralocorticoides. Esta situação pode ocorrer em cerca de 25% dos cães tratados com trilostano. Na presença de hipocortisolismo, a administração de trilostano deve ser suspensa.⁵²

O trilostano encontra-se contra-indicado em cães com doença hepática primária ou com doença renal, em cães com hipersensibilidade a este medicamento, em cadelas gestantes e em cães a receber tratamento com espironolactona (é um fármaco diurético, antagonista da aldosterona, que aumenta a excreção de sódio e de água mantendo os níveis de potássio e magnésio). O uso de trilostano e de IECA's deve ser utilizado com cuidado uma vez que o trilostano potencia os efeitos das IECA's. A administração empírica não está recomendada e o seu uso deve ser exclusivo para cães com HAC diagnosticado.¹²⁰

8.1.2. Mitotano, o.p'- DDD

O mitotano é um agente adrenocorticolítico com efeitos citotóxicos no córtex adrenal. Este medicamento provoca necrose seletiva da *zona fasciculata* e da *zona reticularis* (zonas de produção de glucocorticoides). A *zona glomerulosa* (zona de produção de mineralocorticoides) é menos sensível ao mitotano. No entanto, com doses elevadas, o mitotano pode causar necrose completa do córtex adrenal.⁵² O mitotano deve ser sempre administrado com comida pois ele é lipofílico, e deste modo é possível aumentar a sua biodisponibilidade.⁵³ Existem dois protocolos: o protocolo seletivo, em que o mitotano é utilizado na tentativa de se obter uma necrose parcial do córtex adrenal, preservando a *zona glomerulosa*; e o protocolo não seletivo, para a obtenção de uma necrose completa do córtex adrenal.⁵²

8.1.2.1. Uso de mitotano para cães com HAC-HD

Protocolo seletivo

Fase de indução: A dose inicial de mitotano é 30-50 mg/kg/dia PO, durante 10 dias ou até surgir efeitos adversos sugestivos de hipoadrenocorticismo.^{52,126} Em cães normais a grandes pode ser vantajoso dividir a dose diária em duas doses iguais. Isto pode ser complicado em raças pequenas pois o mitotano só se encontra disponível em comprimidos com 500mg.^{52,120} Pode ser necessária, inicialmente, uma suplementação oral com glucocorticoides (prednisona ou prednisolona numa dose de 0.15 a 0.25 mg/kg/dia) de forma a diminuir os efeitos adversos da diminuição drástica da concentração de cortisol. Com a suplementação de glucocorticoides pode não ser perceptível sobredosagens ou subdosagens.⁵² É importante que os donos monitorizem o animal, observando a atitude, a ingestão de água e principalmente o apetite (a diminuição do apetite é dos primeiros sinais de desenvolvimento de hipoadrenocorticismo a se desenvolver), que deve ser observado antes da administração de mitotano.^{52,126} A avaliação destes sinais clínicos pode determinar se o tratamento com mitotano deve ser parado antes dos 10 dias de indução e quando se deve realizar o Te-ACTH. Este teste avalia a capacidade do córtex adrenal produzir cortisol, sendo por isso o melhor teste de monitorização para o tratamento com mitotano.⁵² Após completada a fase de indução o animal deve ser reavaliado e o Te-ACTH deve ser realizado, independentemente da resposta clínica do animal.^{52,120} Se na fase de indução o animal fez suplementação de glucocorticoides, essa suplementação deve ser suspensa no dia do Te-ACTH pois podem ocorrer reações cruzadas dando falsos valores de cortisol elevados.⁵²

O objetivo do tratamento com mitotano é alcançar resultados no Te-ACTH sugestivos de hipoadrenocorticismo, mas sem a presença de hipoadrenocorticismo.⁵² O que significa que a concentração de cortisol basal deve ser baixa, compreendido entre os valores do intervalo de referência (1-4µg/dL ou 25-125nmol/L), com uma pequena ou nula subida da concentração de cortisol após a estimulação com ACTH (<4µg/dL ou <125nmol/L).^{52,120} Isto ocorre na fase de indução na maioria dos cães. Em alguns cães com HAC-HD a resposta é abaixo do normal (<1µg/dL ou <25nmol/L), indicando uma destruição quase total do córtex adrenal. Nestas situações o mitotano deve ser suspenso e devem ser administrados glucocorticoides até as concentrações de cortisol se encontrarem no intervalo de referência (1-4µg/dL ou 25-125nmol/L). Isto pode demorar cerca de duas a seis semanas, apesar de por vezes as concentrações de cortisol permanecerem abaixo do normal durante 18 meses. No entanto, cerca de 10% a 15% dos cães continuam a exibir concentrações de cortisol acima do desejado. Nestas situações, a administração de mitotano deve continuar e o Te-ACTH deve ser realizado semanalmente até surgirem efeitos adversos ou as concentrações de cortisol chegarem aos valores desejados. Uma fase de indução eficaz pode demorar entre cinco dias a dois meses.⁵²

Fase de manutenção: após uma redução apropriada das reservas das adrenais, a administração de mitotano deve ser continuada a uma dose de 50mg/kg/semana, dividida em

duas a quatro doses iguais. Podem ocorrer recaídas, sendo que cerca de 50% ocorrem dentro dos primeiros 12 meses de tratamento, evidenciadas pela recorrência dos sinais clínicos de HAC e pelo aumento das concentrações de cortisol basal e pós-ACTH. Para evitar estas recaídas o Te-ACTH deve ser repetido após três e seis meses, passando a ser repetido a cada seis meses. Quando ocorre uma recaída a dose deve ser aumentada para 30-50mg/kg PO diariamente durante pelo menos cinco a sete dias. Após o animal estar controlado, a dose de manutenção deve ser aumentada 50% para evitar que ocorra novamente uma recaída.⁵²

Protocolo não seletivo

Este protocolo consiste num período de tratamento diário mais longo de modo a atingir a destruição das três zonas do córtex adrenal resultando em hipoadrenocorticismismo iatrogénico. Neste protocolo a dose é 50-75mg/kg/dia PO (dividido em duas ou três doses, administradas com alimento) durante 25 dias. A administração até ao fim da vida do animal, de mineralocorticoides (fludocortisona, 0.01mg/kg PO a cada 12 horas) e de glucocorticoides (prednisona, 0.2mg/kg ou hidrocortisona 1-2 mg/kg/dia) é iniciada no terceiro dia de tratamento com mitotano. A dose de mineralocorticoides e de glucocorticoides vai sendo ajustada. Existem menos casos de recaída com este protocolo (30% a 40%) do que com o anterior (50% a 60%). No entanto é muito frequente que este tratamento tenha de ser suspenso pela presença de efeitos adversos.⁵²

Os efeitos adversos são bastante comuns, incluindo letargia, fraqueza, anorexia, vômitos, diarreia e ataxia. Se estes efeitos adversos se manifestarem o mitotano deve ser suspenso e deve-se fazer a administração de glucocorticoides. O efeito adverso mais grave é o desenvolvimento da destruição adrenocortical total com deficiência de glucocorticoides e mineralocorticoides com hipercalcemia e hiponatremia.⁵²

O manuseamento do mitotano deve ser feito com precaução, principalmente quando os comprimidos são partidos, e a sua manipulação deve ser feita com o uso de luvas. Mulheres grávidas ou a tentar engravidar devem evitar manipular este fármaco.¹²⁰

8.1.2.2. Uso do mitotano em cães com HAC-AD

Para cães em que a adrenalectomia não é uma opção, o mitotano é uma opção alternativa para tentar atingir uma destruição completa ou parcial do tumor adrenal. Os cães com HAC-AD podem ser tratados com o protocolo seletivo de mitotano, mas com uma dose superior, 50-75mg/kg/dia PO. A fase de indução é geralmente mais longa do que em cães com HAC-HD. A dose de manutenção é de 75-100mg/kg/semana PO. O controlo e monitorização dos animais com HAC-AD é igual ao descrito para os cães com HAC-HD.⁵²

Durante muitos anos o mitotano foi considerado o tratamento médico de eleição para cães com HAC-AD. O tempo de sobrevivência para cães com HAC-AD tratados com mitotano ou com trilostano (duas vezes por dia) foi idêntico (15,6 meses e 14 meses, respetivamente), sendo que o uso de trilostano é preferível uma vez que os efeitos adversos são mais leves e menos frequentes (apenas 23% dos casos desenvolvem efeitos adversos em oposição aos

60% de casos que desenvolve efeitos adversos quando tratados com mitotano).¹²⁷ O trilostano é mais eficaz no controlo dos sinais clínicos.⁵²

8.1.3. Cetoconazol

É um análogo sintético do imidazol, utilizado como agente anti-fúngico de amplo espectro. É um inibidor enzimático da esteroidogénese adrenocortical. Em elevadas concentrações interage com o citocromo P-450. Tem sido usado tanto para o tratamento de HAC-HD como para o HAC-AD.⁵⁰ O cetoconazol inibe a síntese de glucocorticoides e andrógenos. Este diminui as concentrações de cortisol circulante, mas não exerce muito efeito sobre a produção de mineralocorticoides. As principais desvantagens do uso de cetoconazol são os efeitos adversos, a falta de resposta ao tratamento em alguns cães (cerca de um terço dos animais não responde ao tratamento), o custo e a necessidade de administrações duas vezes por dia.⁵² No entanto, em alguns países o cetoconazol é o único fármaco legalmente disponível para o tratamento de HAC, de uso veterinário.⁵⁰

Protocolo terapêutico: A dose inicial é de 5mg/kg PO duas vezes por dia, durante sete dias. Se o tratamento for bem tolerado, a dose aumenta para 10mg/kg PO duas vezes por dia, durante 2 semanas. A eficácia do tratamento é determinada por um Te-ACTH. De modo a assegurar um controlo apropriado do HAC, tanto a concentração basal de cortisol como a concentração de cortisol pós-estimulação de ACTH têm de estar compreendidos entre os valores de referência. Se estes valores se encontrarem acima dos valores de referência a dose tem de ser aumentada para 15mg/kg PO duas vezes por dia. O Te-ACTH deve ser repetido passados 14 dias. A maioria dos cães precisa de uma dose de 30mg/kg PO durante um longo período de tempo até alcançar um bom controlo dos sinais clínicos.⁵² Estas doses elevadas provocam efeitos secundários como anorexia, vómitos, diarreia e icterícia. Isto pode ser amenizado administrando cetoconazol com comida e diminuindo temporariamente a dose.⁵⁰

8.1.4. Hidroclorido de selegilina (L-deprenyl)

O HAC em cães pode ser causado por um adenoma ou por uma hiperplasia das células da *pars distalis* (em 70% dos casos) ou da *pars intermedia* (nos outros 30% dos casos). Nos cães, parece que a dopamina inibe a secreção dos péptidos de ACTH pela *pars intermedia*, sendo que uma alteração no SNC que altere a libertação de dopamina pode ter alguma importância na patogénese do HAC canino. L-deprenyl é um inibidor seletivo e irreversível da oxidase monoamina do tipo B (monoaminas cerebrais), que ajuda a restaurar as concentrações de dopamina a nível do SNC e facilita as transmissões dopaminérgicas por vários mecanismos. A selegilina pode diminuir as secreções de ACTH aumentando as concentrações de dopamina, e por isso controlando o HAC-HD. No entanto o seu uso em cães é controverso. Este fármaco foi descrito como segura e eficaz para o tratamento após uma melhoria clínica parcial a completa em 80% dos cães tratados para HAC-HD. Contudo, estudos mais recentes, que incluem testes funcionais adrenais, mostraram que esta fármaco não é eficaz.⁵² A sua falta de eficácia

pode ocorrer porque a dopamina só inibe as secreções de ACTH pela *pars intermedia*. O protocolo indicado sugere iniciar-se o tratamento com uma dose de 1mg/kg PO, uma vez por dia durante 30 dias. Se não ocorrer resposta ao tratamento a dose deve ser duplicada por mais 30 dias. Pode surgir diarreia, vômitos e ptialismo.⁵³

8.1.5. Cabergolina

Os recetores de dopamina encontram-se no tecido neuro-endócrino normal e também em adenomas hipofisários.¹²⁸ Sendo que se encontram expressos em cerca de 75% a 80% dos adenomas corticotróficos.^{128,129} Tanto a *pars intermedia* como a *pars distalis* da hipófise podem ser inibidas pela dopamina, inibindo a síntese de ACTH e de α -MSH. A cabergolina é um agonista dos recetores D2 de dopamina, com uma elevada afinidade para a hipófise, induzindo a apoptose e inibindo a proliferação das células corticotróficas.⁵² A cabergolina foi considerada mais eficaz e melhor tolerada que outros recetores de dopamina como a bromocriptina.¹²⁸ Inicialmente a cabergolina deve ser administrada a uma dose de 0,022mg/kg PO a cada 48 horas. As primeiras doses podem provocar vômitos, mas as doses seguintes costumam ser bem toleradas. Pode surgir como efeitos adversos pelagem seca, falta de crescimento do pelo e mudança de cor do pelo. Cerca de 40% a 60% dos cães tratados com cabergolina apresentam melhoria dos sinais clínicos após um mês de tratamento. Ocorre a diminuição das concentrações de cortisol urinário, ACTH e α -MSH. O tumor hipofisário pode também diminuir de tamanho. O tempo de sobrevivência é maior que em cães tratados com cetoconazol. Este tratamento apresenta melhores resultados em cães com tumores hipofisários da *pars intermedia* com menos de 5mm. Parece haver alguma resistência à cabergolina a longo prazo.⁵²

8.1.6. Ácido retinóico

O ácido retinóico reduz a secreção de ACTH e de POMC pelas células corticotróficas tumorais através da inibição da transcrição do gene POMC. Este fármaco tem ainda uma ação anti-proliferativa nas células corticotróficas tumorais.¹³⁰ Para além das suas ações nos tumores hipofisários, o ácido retinóico inibe a secreção de corticosterona e inibe a proliferação das células do córtex adrenal.^{128,130} O protocolo utilizado é a administração de ácido retinóico sobre a forma de isotretinoína 9-cis, 2 mg/kg PO a cada 24 horas. Cerca de 80% dos cães mostram melhorias após aproximadamente um mês, juntamente com a diminuição das concentrações de cortisol urinário, ACTH e α -MSH. Ocorre também a diminuição do tamanho do tumor hipofisário. Pode ocorrer diarreia, hiperqueratose, pele seca e hepatotoxicidade.⁵²

8.1.7. Combinação de protocolos

Existe um protocolo que associa a cabergolina ao ácido retinóico. Estas duas drogas têm diferentes mecanismos de ação e a sua combinação é mais eficaz, especialmente em tumores hipofisários da *pars intermedia* e *distalis*. As doses utilizadas são iguais aos protocolos individuais de cada droga. Este protocolo pode ser utilizado durante seis meses de forma segu-

ra. Após este período o animal deve ser avaliado de modo a decidir se a medicação deve ser continuada, parada ou alterada.⁵²

A combinação de cabergolina e cetoconazol proporciona uma rápida melhoria dos sinais clínicos devido à diminuição de cortisol provocada pelo cetoconazol e ao mesmo tempo ao aumento de sensibilidade do tumor hipofisário aos efeitos da cabergolina.⁵²

8.1.8. Pasireotida (SOM 230)

A SOM 230 é um análogo da somatostatina que tem a capacidade de afetar os receptores de somatostatina (RST) dos subtipos 1, 2, 3 e especialmente 5 que se encontram presentes nos adenomas hipofisários secretores de ACTH. A SOM 230 tem ações anti-proliferativas e anti-secretoras. Os cães tratados com SOM 230 têm demonstrado melhoria clínica normalmente sem sinais adversos. É importante considerar que a pasireotida pode causar hiperglicemia, uma vez que os análogos da somatostatina inibem as secreções de insulina a nível pancreático, apesar da sensibilidade à insulina não ser afetada. Os cães tratados com SOM 230 também mostraram diminuição nas concentrações de cortisol urinário e ACTH e no tamanho do tumor hipofisário.⁵² A paragem da administração de SOM 230 durante dois meses não leva a um aumento das hormonas para os valores presentes antes do início do tratamento. A SOM 230 leva a uma inibição das secreções hormonais e da transcrição da POMC e provoca uma melhoria nos sinais clínicos de HAC.¹³¹

8.1.9. Mifepristona

A mifepristona é um análogo esteroide que é um inibidor competitivo dos receptores dos glucocorticoides, androgêneos e progesterona. Esta droga bloqueia os efeitos celulares do cortisol sem diminuir a sua concentração, podendo até aumentar a concentração de cortisol e de ACTH, melhorando os sinais clínicos de HAC. Pode ocorrer hipocalcemia devido a atividade mineralocorticoide derivada do excesso de cortisol.¹²⁹ Esta droga parece não ter eficácia para o tratamento de HAC-HD, pois a secreção de ACTH aumentada e consequente hipercortisolémia superam o bloqueio competitivo da mifepristona. Porém poderá ter um papel importante no tratamento de HAC-AD.¹²⁶

8.2. Tratamento cirúrgico

Como opções cirúrgicas existe a hipofisectomia para os casos de HAC-HD. No caso do HAC-AD, o tratamento cirúrgico preferencial é a adrenalectomia. No entanto, nem sempre a cirurgia é uma opção viável.⁵³

8.2.1. Hipofisectomia

A remoção do tumor hipofisário é o tratamento de escolha em HAC-HD no Homem através de cirurgia transfenoidal. No cão a técnica mais utilizada é a hipofisectomia completa.⁵² A maioria dos outros tratamentos atua sobre as glândulas adrenais e não sobre a verdadeira causa do HAC-HD, que é um tumor hipofisário que produz ACTH em excesso. Estes tratamen-

tos podem ser bastante eficazes no tratamento sintomático da maioria dos cães com HAC-HD, no entanto alguns animais com HAC-HD desenvolvem sinais clínicos neurológicos (já referidos anteriormente) derivados do espaço que a massa hipofisária ocupa.¹²⁶ Após a realização de hipofisectomia, cerca de 90% dos animais não apresenta recidivas durante um ano. A taxa de sobrevivência dos animais com HAC-HD sujeitos a hipofisectomia é favorável (1, 2, 3, e 4 anos de sobrevivência após hipofisectomia, 86%, 83%, 80% e 79% respectivamente) em relação aos cães tratados com trilostano ou mitotano.⁵²

Previamente à cirurgia é necessária a realização de uma TAC dinâmica ou RM de forma a localizar de forma precisa o tumor hipofisário, bem como as margens cirúrgicas necessárias. Com o uso de técnicas de imagem avançadas o osso esfenoide pode ser removido ventralmente à localização da hipófise, através de uma abordagem transoral ou cervical ventral. A hipofisectomia completa pode ser realizada manualmente ou através do uso de um aspirador ultrassônico. Idealmente, apenas a porção alterada (com as devidas margens) deve ser retirada, deixando o restante tecido hipofisário intacto, porém, é geralmente impossível devido ao pequeno tamanho do campo de visualização e às pequenas dimensões do tumor.¹²⁶

As complicações e efeitos adversos são a presença de hipotireoidismo secundário e de hipocortisolismo e o desenvolvimento de diabetes *insipidus*, que resultam da remoção completa da hipófise. A presença de diabetes *insipidus* pode ser transitória ou permanente uma vez que a produção de ADH pelo hipotálamo pode levar a um efeito antidiurético.¹²⁶ O desenvolvimento de diabetes *insipidus* é mais frequente em cães que apresentam glândulas hipofisárias aumentadas. Pode surgir também hiponatremia leve e transitória no período pós-operatório.⁵² Pode ainda surgir queratoconjuntivite seca (em cerca de um terço dos animais), com uma diminuição ou inibição da produção de lágrima e blefarospasmo. Pensa-se que a queratoconjuntivite seca resulta de trauma ou isquemia das inervações das glândulas lacrimais.^{52,53,126} Os fatores de prognóstico que são um risco para a recorrência da doença são uma hipófise com grandes dimensões, a presença de um osso esfenoide com elevada espessura, concentrações de α -MSH aumentadas antes da cirurgia e RC:CU elevado no período pós-cirúrgico.⁵² Os fatores de prognóstico associados à reincidência da doença estão relacionados com o aumento do risco de deixar tecido tumoral na fossa pituitária. Quanto maiores forem as dimensões da hipófise maior é o risco de algumas células tumorais permanecerem na fossa. Uma espessura elevada do osso esfenoide diminui a acessibilidade ao campo cirúrgico e consequentemente aumenta a probabilidade de existirem remanescências de células tumorais na fossa. As concentrações elevadas de α -MSH antes da cirurgia encontram-se correlacionadas com as elevadas concentrações de ACTH. Ocorre recidiva da doença na maioria dos animais que apresentam elevadas concentrações de α -MSH, estes, frequentemente apresentam simultaneamente hipófises aumentadas de tamanho e resistência à supressão pela dexametasona. Parece ainda haver uma diferença na reincidência da doença em cães que apresentam valores de RC:CU próximos do limite superior de referência (entre 5 e 10 x 10⁻⁶ μ mol/L) comparativamente aos animais

que apresentam valores inferiores ($< 5 \times 10^{-6} \mu\text{mol/L}$) seis a 10 semanas após a realização da cirurgia.¹³²

8.2.2. Adrenalectomia

O tratamento ideal para cães com TA funcionais é a remoção cirúrgica do tumor. A cirurgia pode ser curativa, para além de ser permanente e exigir tratamento de longo-termo. No entanto, alguns cães com HAC-AD são tratados medicamente. O tratamento médico nestes animais pode ser realizado: para melhorar a condição clínica do animal antes da realização de cirurgia; devido a um tumor inoperável; pela presença de metástases; má condição do animal para ser intervencionado; ou devido à decisão do dono. O tempo de sobrevivência com o uso de trilostano, mitotano ou através do procedimento cirúrgico é semelhante. Em cães com HAC-AD o trilostano é recomendável usar pré-cirurgicamente (numa dose de 0.2–1mg/kg PO a cada 12 horas) para diminuir os sinais clínicos e alterações laboratoriais (que podem levar um a dois meses a resolver), sendo a cirurgia realizada num animal mais saudável.⁵²

A cirurgia pode ser realizada por laparotomia. A abordagem cirúrgica pode ser paracostal (pelo flanco) ou ventral, pela linha média. Em cães é mais frequente a abordagem pela linha média uma vez que permite uma melhor visualização de ambas as glândulas adrenais e das restantes estruturas abdominais de modo a ser mais fácil a visualização de possíveis metástases ou invasão da veia cava, do rim ou da parede abdominal. A abordagem paracostal tem a vantagem de permitir uma melhor exposição do abdómen dorsal, incluindo a veia cava e a artéria aorta, e evita o risco de herniação existente na abordagem pela linha média. A abordagem paracostal é mais indicada para nódulos adrenocorticais unilaterais, sem complicações. A laparoscopia também é uma opção para cães com neoplasias ou nódulos adrenais não-invasivos. Sendo que as principais vantagens deste procedimento são uma melhor visualização dos órgãos abdominais e da neoplasia adrenal, menor manipulação dos restantes órgãos abdominais, menores complicações de cicatrização, maior conforto e recuperação mais rápida após a cirurgia. O cão é colocado em decúbito esternal ou numa posição lateral oblíqua, e são realizadas três ou quatro pequenas incisões (para a câmara, uma ou duas para os instrumentos e uma para o retrator). Nódulos até 50mm de diâmetro podem ser removidas por laparoscopia. A morbilidade e mortalidade são menores quando realizada laparoscopia comparativamente com a laparotomia.⁵³

Deve ser realizada suplementação com glucocorticoides durante e após a cirurgia pois a remoção do tumor adrenal pode provocar hipoadrenocorticismismo transitório até que a glândula contralateral atrofiada retome a capacidade de resposta à ACTH.^{52,126} A realização de um Teste ACTH no dia seguinte à cirurgia e oito horas após a última toma de dexametasona ajuda a determinar se o tumor foi completamente removido (apresentam baixas concentrações de cortisol antes e após a estimulação com ACTH).⁵²

A monitorização do animal após a cirurgia é essencial para prevenir possíveis complicações. A presença de hipercalemia e/ou hiponatremia deve ser tratada com mineralocorticoi-

des. Estes desequilíbrios eletrolíticos podem ser transitórios.⁵² Se tiver sido realizado uma adrenalectomia bilateral a necessidade de suplementação de mineralocorticoides permanece até ao fim da vida do animal.⁵³ É recomendado o uso de antibiótico, analgesia e heparina (75 unidades/kg SC a cada oito horas).⁵² A cefazolina (cefalosporina de 1ª geração) é uma possível escolha de antibiótico. Esta deve ser administrada no início da cirurgia, a uma dose de 20mg/kg IV a cada 6 horas e deve ser continuada durante as 24 horas após a cirurgia.¹³³ Devido ao seu amplo espectro de ação, ao seu baixo custo e à sua baixa toxicidade, a cefazolina é uma boa escolha de antibiótico profilático em cirurgia de pequenos animais, cujo risco de contaminação esteja associado a flora microbiológica normal da pele e do trato gastrointestinal.¹³⁴ O uso de trilostano prévio à cirurgia pode excluir a necessidade de heparina. Para os cães que tiverem resultados no Te-ACTH abaixo do normal deve ser administrada prednisona (dose inicial 0.5 mg/kg PO a cada 12 horas por três dias, sendo depois reduzida para 0.2 mg/kg/dia durante duas a quatro semanas). O Te-ACTH ajuda a determinar a necessidade de suplementação com glucocorticoides.⁵²

As principais complicações pós-cirúrgicas são o tromboembolismo (ocorrendo durante a cirurgia ou nas 24 horas pós-cirurgia), a pancreatite, insuficiência renal aguda, peritonite séptica, hipoadrenocorticism, hipotensão, arritmia cardíaca e paragem cardíaca. No período pós-operatório de laparoscopia, o desenvolvimento de pancreatite e tromboembolismo pulmonar é pouco frequente, especialmente em animais que realizaram tratamento com trilostano durante três a quatro semanas antes da cirurgia. A mortalidade após a realização de adrenalectomia é de cerca de 20%.⁵³

Tumores adrenais superiores a 50mm, a presença de metástases distantes e trombose venosa (veia cava) estão associados a um prognóstico reservado. A invasão da veia cava está associada a uma maior mortalidade durante a cirurgia, apesar de não afetar o prognóstico após a realização da cirurgia.¹³⁵ O tempo médio de sobrevivência de cães sujeitos a adrenalectomia é cerca de dois a quatro anos.^{52,53}

8.3. Radioterapia

A radioterapia é indicada para cães com tumores hipofisários superiores a sete mm de diâmetro, com ou sem sinais neurológicos.⁵² É necessária a realização de TAC ou RM do cérebro para fazer um planeamento do protocolo de tratamento.⁵¹ A realização de TAC ou RM encontra-se especialmente indicada nos cães que demonstram resistência à dexametasona no TSDBD e no TSDAD.⁵² A radioterapia com cobalto 60 tem a capacidade de reduzir o tamanho de um tumor hipofisário, estando indicada como tratamento inicial (por exemplo para diminuição do tumor antes da realização de cirurgia). No entanto, uma vez que não tem mostrado muita eficácia na resolução dos sinais clínicos de HAC, deve ser também utilizado tratamento médico. O uso de medicamentos é necessário pois a radiação tem um efeito reduzido, nulo ou temporário sobre a ação secretora do tumor.^{51,52} O custo elevado é uma desvantagem da radioterapia. Os tumores hipofisários são relativamente sensíveis à radiação. A resposta à radiote-

rapia pode ser bastante rápida, ou pode levar semanas a meses. Existe um prognóstico mais reservado em cães com a presença de um tumor com mais de 20mm de diâmetro e graves sinais neurológicos do que em animais com um tumor com menos de 20mm de diâmetro e com sinais neurológicos ligeiros.⁵² A redução do tumor pode persistir por um ano ou mais, após o término do tratamento com radioterapia.⁵¹

Existe ainda a radiocirurgia estereotáxica (RCE). Neste procedimento é utilizado uma única dose (elevada) de radiação numa zona bem definida. Este procedimento exige apenas uma anestesia, tem poucos efeitos adversos e os tempos de sobrevivência em estudos recentes são semelhantes aos tratamentos de radioterapia convencionais.⁵² Num estudo recente a RCE e os tratamentos com radioterapia convencionais são eficazes na diminuição do volume do tumor, do fluxo sanguíneo e do volume sanguíneo para o tecido tumoral. Estas técnicas diminuem ainda os sinais clínicos associados ao tumor. A RCE e os tratamentos com radioterapia convencional devem ser considerados como opções de tratamento não invasivas.¹³⁶

9. Caso clínico: “Edgar”

Nome: Edgar

Espécie: canina

Sexo: ♂

Idade: 14 anos

Raça: indeterminada

Peso: 21kg

Esterilizado

9.1. Historial clínico

O “Edgar” apresentou-se à consulta no HVAZP dia 17 de dezembro de 2016 devido a alterações dermatológicas. O animal não estava vacinado nem desparasitado. Durante o exame de estado geral este apresentava alopecia simétrica bilateral com arrancamento facilitado do pelo e pele eritematosa. Na auscultação cardíaca foi detetado um sopro cardíaco de grau III/VI. O exame de estado geral não revelou mais alterações. Foram realizadas análises bioquímicas séricas, cujo o resultado pode ser observado na Tabela 26. Com base nas análises bioquímicas séricas e no exame de estado geral, foi aconselhada a realização de ecografia abdominal e ecocardiografia.

No dia 10 de janeiro de 2017 o “Edgar” apresentou-se à consulta no HVAZP por claudicação intermitente dos membros anteriores. Os donos referiram ainda que o animal estava menos energético (cansaço e letargia). No exame de estado geral foi observado, para além da alopecia simétrica bilateral, a presença de comedões perto da zona peniana, alopecia da cauda (“cauda de rato”) e abdómen bastante dilatado que dificultou a palpação abdominal. Não foram observadas alterações nos membros, excetuando a presença de crepitações nos joelhos. O animal foi medicado com meloxicam (Inflacam 5mg/mL) sendo a primeira administração a uma dose de 0,2mg/kg SC, tendo sido continuada esta medicação a uma dose de 0,1mg/kg (Rheumocan 2,5mg) um comprimido por dia. Não foram observadas mais alterações no exame de estado geral. Os donos marcaram ecografia abdominal, ecocardiografia e ainda eletrocardiograma e TSDBD.

No dia 17 de janeiro de 2017, o “Edgar” passou o dia internado no hospital para realização dos exames de diagnóstico anteriormente sugeridos em consultas (ecografia abdominal, ecocardiografia, eletrocardiograma e TSDBD). A ecografia abdominal revelou uma adenomegalia bilateral e alterações hepáticas (o relatório completo da ecografia abdominal encontra-se no ponto 9.3.). O relatório da ecocardiografia encontra-se no ponto 9.4. O eletrocardiograma revelou a presença de fibrilhação atrial. O resultado do TSDBD confirmou o diagnóstico presuntivo de HAC (os valores obtidos neste teste podem ser vistos no ponto 9.5.).

Na madrugada de dia 18 de janeiro de 2017, o “Edgar” deu entrada no HVAZP após episódio agudo de prostração, tremores e náusea. Os donos relataram que após o animal sair do hospital, no fim do dia 17 de janeiro, esteve normal até à meia noite. Nessa altura os donos

repararam nestes sintomas e relataram ainda que o animal parecia “desorientado” a descer as escadas. Nessa altura contactaram o HVAZP por via telefónica, por onde foram aconselhados a trazer o “Edgar” ao hospital. Durante o exame de estado geral o animal apresentou as mesmas alterações dermatológicas das últimas consultas. Na auscultação cardíaca o animal apresentava taquicardia e um sopro cardíaco de grau IV/VI. Foi ainda observado o aumento do linfonodo submandibular esquerdo, um nódulo na zona de inserção da cauda, do lado direito, com cerca de 40mm de diâmetro e outros pequenos nódulos ao longo da cauda. Enquanto o animal esteve no hospital manteve-se alerta, bem-disposto e com apetite. Nessa madrugada foram ainda realizadas análises bioquímicas séricas e hemograma, cujo os valores podem ser visualizados na Tabela 27 e na Tabela 28, respetivamente. Nesta altura não foi possível perceber qual a causa deste episódio, sendo que foram dadas aos proprietários as hipóteses de o deixarem internado ou de o levarem para casa e estarem atentos ao comportamento do animal. Os donos optaram por levar o “Edgar” para casa e caso surgisse alguma alteração entrariam de imediato em contacto com o HVAZP. O animal foi medicado com furosemida (Lasix 20mg/2mL) a uma dose de 2mg/kg SC e maropitant (Cerenia 10mg/mL) a uma dose de 1mg/kg SC.

No dia 19 de janeiro o “Edgar” deu novamente entrada no HVAZP com as mesmas queixas da madrugada anterior. Os donos referiram ainda que o animal apresentou alterações respiratórias, embora sem tosse associada. Referiram ainda que o “Edgar” parecia estar desconfortável. Para além da presença de uma arritmia cardíaca mais evidente, o exame de estado geral não apresentou diferenças relativamente às consultas anteriores. Foi realizada PAAF ao linfonodo submandibular esquerdo para citologia. Nessa altura foi iniciada medicação para o problema cardíaco, com indicação para reavaliação do animal passados 4 dias: pimobendan (Cardisure 5mg) a uma dose de 0,12mg/kg, PO, duas vezes ao dia (BID) e atenolol (Atenolol 50mg) a uma dose de 0,6mg/kg, PO, BID.

No dia 20 de janeiro, os proprietários do “Edgar” foram contactados via telefónica para serem informados dos resultados da citologia realizada no dia anterior (que se tratava de um processo benigno). O relatório da citologia encontra-se no ponto 9.6. O “Edgar” apresentava-se novamente prostrado e com fraco apetite, tendo sido aconselhado aos donos a trazer o animal ao hospital caso ele não se alimentasse até ao final da tarde. Ao fim do dia o “Edgar” deu entrada no hospital para ser reavaliado após o que se suspeitou ter sido uma convulsão. O animal continuou prostrado e sem apetite. A auscultação cardíaca revelou uma melhoria significativa no ritmo e frequência cardíaca (menos arritmico e sem taquicardia). O restante exame de estado geral estava igual aos anteriores. Nesta fase, foi aconselhado aos proprietários a realização de uma TAC craniana para confirmação da presença de um tumor hipofisário, que foi realizado dia 23 de janeiro. O relatório da TAC encontra-se no ponto 9.7 e confirma a presença de uma massa hipofisária de dimensões aproximadas de 8.3mm (altura) x 8.1 mm (largura) x 9.8 mm (comprimento).

No dia 24 de janeiro o “Edgar” veio a consulta e foram realizados um hemograma e urina-análise, cujo os resultados podem ser observados na Tabela 29 e na Tabela 30, respetivamente. Com base no estado geral do animal e no diagnóstico de HAC hipofisário foi explicado aos donos o prognóstico e foram-lhes dadas as hipóteses de internamento para estabilização clínica do animal para posterior tentativa de tratamento do HAC ou eutanásia. O “Edgar” ficou internado.

O “Edgar” esteve internado desde dia 24 de janeiro até dia 27 de janeiro, dia em que faleceu. Durante os quatro dias de internamento o animal apresentou-se maioritariamente prostrado, com alguns episódios de agitação, sem apetite e com diarreia. No dia 25 de janeiro o “Edgar” não apresentou vômitos, altura em que se ponderou iniciar o tratamento com trilostano (vetoryl), caso o animal ficasse mais estável. No entanto, no dia seguinte o animal voltou a apresentar vômitos, muito deprimido e sem apetite. Durante o tempo que esteve internado o “Edgar” fez a seguinte medicação: omeprazol (Omeprazol 40mg/5mL) a uma dose de 1mg/kg, IV, uma vez por dia (SID); metronidazol (Metronidazol I.V. Braun 5mg/mL) a uma dose de 10mg/kg, IV, BID; maropitant (Cerenia 10mg/mL) a uma dose de 1mg/kg SC, numa toma única (caso fosse necessário); metadona (Semfortan 10mg/mL) a uma dose de 0,2mg/kg IV, três vezes ao dia (TID); pimobendan (Cardisure 5mg) a uma dose de 0,12mg/kg, PO, BID; atenolol (Atenolol 50mg) a uma dose de 0,6mg/kg, PO, BID. Dia 25 foram realizadas análises bioquímicas séricas, que podem ser observadas na Tabela 31. Foi ainda adicionada a furosemida (Lasix 20mg/2mL) a uma dose de 4mg/kg IV, numa toma única.

9.2. Análises laboratoriais

Designação da análise	Valor de referência	Valor
Ureia (mg/dl)	6-25	55 ↑
Glucose (mg/dl)	72-122	138 ↑
FAS/ALP (UI)	0-130	Over 1500 ↑
Proteínas totais (g/dl)	4,7-6,9	5,6
ALT-GPT (UI)	0-133	71
Creatinina (mg/dl)	0,6-1,6	1,6

Tabela 26 – Análises bioquímicas realizadas no dia 17.12.2016

Designação da análise	Valor de referência	Valor
Ureia (mg/dl)	6-25	44 ↑
Glucose (mg/dl)	72-122	148 ↑
FAS/ALP (UI)	0-130	1242 ↑
Proteínas totais (g/dl)	4,7-6,9	5,71
ALT-GPT (UI)	0-133	81
Creatinina (mg/dl)	0,6-1,6	1,8 ↑

Tabela 27- Análises bioquímicas realizadas no dia 18.1.2017

Designação da análise	Valor de referência	Valor	
Leucócitos (mil/UI)	6.0-17	17,7	↑
Linfócitos (mil/UI)	0.8-5-1	3.0	
Monócitos (mil/UI)	0-1.8	1.0	
Granulócitos (mil/UI)	4-12.6	13.7	↑
Linfócitos (%)	12-30	17.2	
Monócitos (%)	2-9	5.7	
Granulócitos (%)	60-83	77.1	
Eritrócitos (ml/UI)	5.5-8.5	6,70	
Hemoglobina (g/L)	11-19	18	
Hematócrito	39-56	52,9	
Volume corpuscular médio (fL)	62-72	79,1	↑
Hemoglobina corpuscular média (pg)	20-25	26,8	↑
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dL)	30-38	34	
Plaquetas (mil/UI)	117-460	487	↑
Eosinófilos (%)	2-10	1,4	↓

Tabela 28 – Hemograma realizado no dia 18.1.2017

Designação da análise	Valor de referência	Valor	
Leucócitos (mil/UI)	6.0-17	19	↑
Linfócitos (mil/UI)	0.8-5-1	1.9	
Monócitos (mil/UI)	0-1.8	0.5	
Granulócitos (mil/UI)	4-12.6	16.6	↑
Linfócitos (%)	12-30	10	↓
Monócitos (%)	2-9	5.7	
Granulócitos (%)	60-83	87.3	↑
Eritrócitos (ml/UI)	5.5-8.5	5.87	
Hemoglobina (g/L)	11-19	14.9	
Hematócrito	39-56	45.4	
Volume corpuscular médio (fL)	62-72	77.4	↑
Hemoglobina corpuscular média (pg)	20-25	26,8	↑
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dL)	30-38	34	
Plaquetas (mil/UI)	117-460	487	↑
Eosinófilos (%)	2-10	1,4	↓

Tabela 29 – Hemograma realizado no dia 24.1.2017

Designação da análise	Valor de referência	Valor
Cor	-	Amarela
Turbidez	-	Turva
Sangue	Negativo	-
Hemoglobina	-	-
Urobilinógeno	Negativo	-
Bilirrubina	Negativo	+
Proteínas	Negativo	30mg/dL
Nitrito	Negativo	-
Corpos cetônicos	Negativo	-
Glucose	Negativo	-
pH		5,5
Densidade		1022
Leucócitos	Negativo	25 Leuc/ul

Tabela 30 – Urinálise realizada no dia 24.1.2017

Relatório da urinálise: é possível a observação de ligeiro sedimento após centrifugação da amostra, constituído por uma moderada concentração de bactérias livres (+++) assim como alguns leucócitos (+) e raras células epiteliais de transição. Fundo de campo contendo abundante muco. Ausência de eritrócitos, cristais e cilindros.

Designação da análise	Valor de referência	Valor
Ureia (mg/dl)	6-25	156 ↑
Glucose (mg/dl)	72-122	165 ↑
FAS/ALP (UI)	0-130	542 ↑
Proteínas totais (g/dl)	4,7-6,9	4.6 ↓
ALT-GPT (UI)	0-133	59
Creatinina (mg/dl)	0,6-1,6	1,3 ↑
Albumina (g/dl)	2.2-3.5	1.6 ↓

Tabela 31 – Análises bioquímicas realizadas no dia 25.1.2017

9.3. Ecografia abdominal

A ecografia abdominal realizada no dia 17 de janeiro de 2017 revelou um fígado aumentado, com bordos regulares e aguçados, com hiperecogenicidade difusa e textura granulosa e heterogênea, com presença de múltiplos focos hipoecogénicos em todo o parênquima. Ambas as glândulas adrenais se apresentavam aumentadas e simétricas, sem alteração de estrutura. Os restantes órgãos abdominais e linfonodos não apresentavam evidências de alterações. As alterações hepáticas são compatíveis com degenerescência vacuolar lipídica, hiperplasia nodular benigna ou neoplasia hepática. A adrenomegália presente em ambas as glândulas adrenais é compatível com HAC-HD. É possível observar imagens ecográficas do fígado e de ambas as glândulas adrenais na Figura 12 e na Figura 13, respetivamente.



Figura 12 - Imagem ecográfica do fígado do "Edgar" no dia 17 de janeiro de 2017. (Imagem gentilmente cedida pelo HVAZP).



Figura 13 - Imagens ecográficas da glândula adrenal esquerda (A) e da glândula adrenal direita (B) do "Edgar" no dia 17 de janeiro de 2017. (Imagens gentilmente cedidas pelo HVAZP).

9.4. Ecocardiografia

A ecocardiografia, realizada dia 17 de janeiro de 2017, revelou a presença de uma endocardiose da válvula mitral (folhetos da válvula espessados e irregulares) com regurgitação moderada (ocupando entre 30% a 70% do átrio esquerdo) e ligeira dilatação do átrio esquerdo (rácio entre átrio esquerdo e aorta de 1,58). Classificação de Estádio B2 segundo o *Consensus Statement* ACVIM. Revelou também a presença de uma endocardiose da válvula tricúspide (folhetos da válvula lisos e regulares) com regurgitação ligeira (ocupando menos de 30% da área do átrio direito) e sem remodelação do átrio direito. Classificação em Estádio B1 segundo o *Consensus Statement* ACVIM.

9.5. Teste de supressão com doses baixas de dexametasona

No dia 17 de janeiro, o “Edgar” foi sujeito ao TSDBD. Sendo que os valores obtidos se encontram expressos no Gráfico 2.

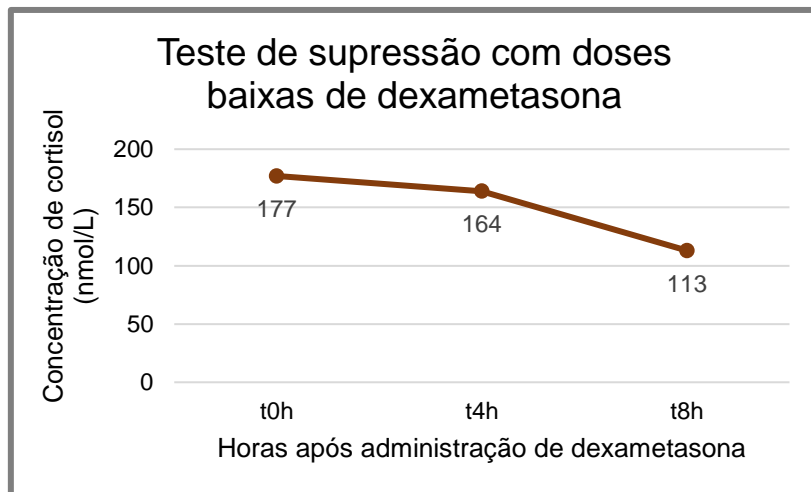


Gráfico 2 -Teste de supressão com doses baixas de dexametasona realizado no dia 17 de janeiro de 2017

Interpretando os valores obtidos no TSDBD, podemos concluir que o “Edgar” tem HAC, no entanto, não é possível afirmar qual a sua etiologia. Para a interpretação dos valores obtidos neste teste, podemos observar a Tabela 32.

Tabela 32 – Interpretação do TSDBD (baseado em Lane, 2010) ¹¹⁴

Cortisol basal	Cortisol em t4h	Cortisol em t8h	Diagnóstico
Normal	< 1.4 mcg/dL (<40nmol/L)	< 1.4 mcg/dL (<40nmol/L)	Negativo
Normal/ aumentado	> 1.4 mcg/dL (>40nmol/L) ou > 50% concentração de cortisol basal	> 1.4 mcg/dL (>40nmol/L) ou > 50% concentração de cortisol basal	HAC-HD ou HAC-AD
Normal/ aumentado	< 1.4 mcg/dL (<40nmol/L) ou < 50% concentração de cortisol basal	< 50% concentração de cortisol basal	HAC-HD
Normal/ aumentado	> 1.4 mcg/dL (>40nmol/L)	> 1.4 mcg/dL (>40nmol/L)	HAC-AD

A concentração de cortisol basal é bastante elevada, 177 nmol/L (>40 nmol/L). No momento t4h a concentração de cortisol apresenta uma pequena diminuição, sendo de 164 nmol/L (continuando a ser superior a 40nmol/L ou >50% da concentração de cortisol basal) e no momento t8h a concentração é de 113 nmol/L (sendo ainda superior a 40nmol/L e superior a 50% da concentração de cortisol basal). Por este motivo, não é possível apenas através deste TSDBD, afirmar qual a causa do HAC do “Edgar”.

9.6. Citologia

Em simultâneo ao processo de diagnóstico de HAC do “Edgar”, no dia 19 de janeiro foi realizado um esfregaço com o material recolhido através da PAAF do linfonodo submandibular esquerdo. A citologia sugere a presença de um processo hiperplásico/adenoma salivar, sendo também compatível com a presença de um sialocelo/mucocelo.

9.7. Tomografia axial computadorizada

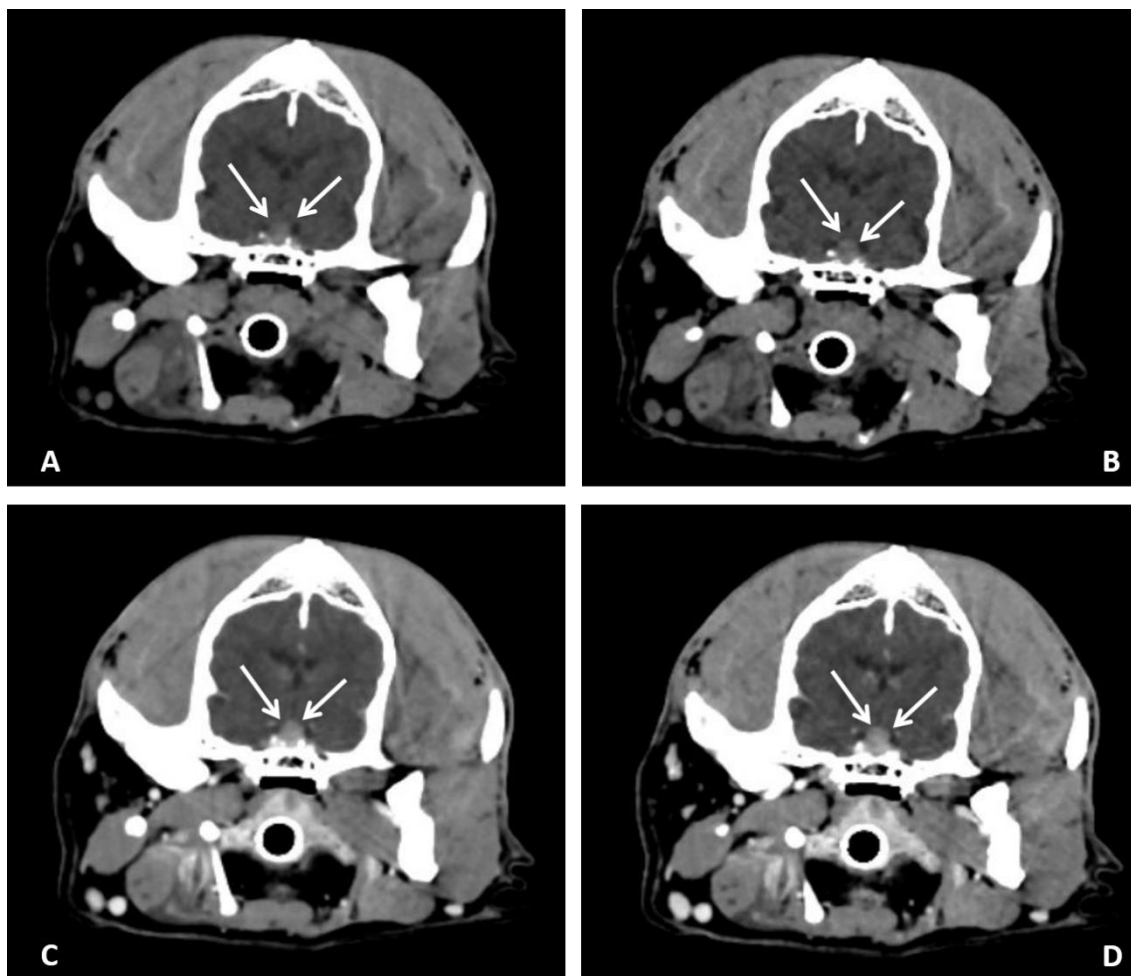
Foi realizada uma tomografia crânio-encefálica, desde o áxis até a placa cribiforme, sem e com administração de contraste endovenoso, no dia 23 de janeiro de 2017, no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa.

O estudo tomográfico mostra uma massa supraselar com as dimensões aproximadas de 8.3mm (altura) x 8.1 mm (largura) x 9.8 mm (comprimento), correspondendo a lesão da hipófise. A lesão capta contraste de forma homogénea e intensa, sendo ligeiramente hiperdensa no exame pré-contraste e apresenta margens regulares e bem definidas. A hipófise apresenta um rácio (Hipófise/Superfície Cerebral) de 0.53, sendo o limite máximo de 0.31. Não existe invasão do osso basiesfenóide. Na Figura 14 é possível observar imagens de diferentes secções de TAC do crânio do “Edgar”, onde é possível visualizar esta massa hipofisária. As imagens escolhidas permitem fazer uma comparação consoante a espessura do corte e consoante a utilização ou não utilização de contraste. Sendo que quanto menor a espessura do corte (0,5mm), mais perceptível é a presença da massa hipofisária. Nas imagens pós-contraste, a presença da massa hipofisária também é mais perceptível.

O estudo mostrou ainda discretos focos hiperdensos no seio das glândulas salivares e também nos planos subcutâneos. Observou-se uma lesão de forma fusiforme (49,2 x 11,2mm), localizada no trajeto da glândula salivar sublingual esquerda (localizada lateral à base da língua e medial ao corpo da mandíbula esquerda), onde se observavam discretos focos hiperdensos, exibindo captação à periferia com centro hipodenso, sugestivo de coleção de líquido ou presença de necrose. Observou-se ainda dilatação do ducto salivar dentro do parênquima da glândula salivar mandibular esquerda. A presença de mucocelo salivar da sublingual esquerda e dilatação do ducto salivar da glândula mandibular esquerda podem estar associadas a possíveis sialólitos em ambas as glândulas.

Também foi possível observar um nódulo cutâneo sensivelmente a nível de C1, com um diâmetro aproximado de 8mm, no lado direito, com radiopacidade de tecido mole. O nódulo captou contraste de forma ligeira e homogénea e está bem delimitado. Este nódulo não tinha caracterização citológica.

Observou-se ainda a presença de inúmeros focos de calcificação cutânea, que estão provavelmente relacionados com as modificações do metabolismo do cálcio provocadas pelo HAC.



*Figura 14 – Secções de TAC do crânio do paciente num plano transversal. As imagens são de diferentes séries e é possível a visualização da massa hipofisária em todas as imagens. As imagens escolhidas permitem fazer uma comparação consoante a espessura do corte e consoante a utilização ou não utilização de contraste. **A** – Imagem com uma espessura de corte de 3,0mm sem contraste; **B** - Imagem com uma espessura de corte de 0,5mm sem contraste; **C** - Imagem com uma espessura de corte de 3,0mm com contraste; **D** - Imagem com uma espessura de corte de 0,5mm com contraste. As setas estão a apontar para a massa hipofisária. (Imagem gentilmente cedida pelo HVAZP).*

9.8. Discussão do caso clínico

O caso clínico relatado refere-se a um cão do sexo masculino, geriátrico, com 21kg, cruzado de caniche (que, segundo a bibliografia, é uma raça predisposta),^{51,57} que foi diagnosticado com HAC devido a microadenoma da hipófise (HAC-HD). Decorreu um mês desde a consulta inicial até à obtenção do diagnóstico de HAC, sendo que três dias depois foi alcançado o diagnóstico de HAC-HD.

O diagnóstico de HAC é baseado na presença de sinais clínicos compatíveis com a doença, como a alopecia simétrica bilateral, o abdómen pendular, a presença de comedões na zona peniana, alopecia da cauda, claudicação, cansaço e letargia, exibidos pelo “Edgar”.^{74,80} Os sinais clínicos de HAC são por vezes inespecíficos e são necessários mais testes para se alcançar o seu diagnóstico definitivo. A realização de análises bioquímicas séricas, hemograma e urianálise são uma grande mais valia no seu diagnóstico. O “Edgar” demonstrou leucocitose

com neutrófilia, trombocitose e eosinopenia, alterações frequentemente observadas em cães com HAC.^{51,52} Os valores de FAS mostraram-se consistentemente elevados, sendo esta uma das alterações bioquímicas mais frequentemente observadas nestes animais.⁵² Foi também possível observar uma hiperglicemia leve, nas análises bioquímicas séricas do “Edgar”, alteração comum em animais com HAC.^{52,53} Na análise urinária foi detetada a presença de proteínas que acontece em cerca de 45% destes animais, bem como a presença de bactérias livres e leucócitos.^{51,52}

A ecografia é muitas vezes um exame de diagnóstico complementar utilizado, que neste caso permitiu a observação de alterações hepáticas, habitualmente presentes em animais com HAC. Permitiu ainda a observação de uma adenomegalia bilateral, frequentemente observada em animais com uma massa hipofisária secretora, que devido ao aumento da produção de ACTH, leva a uma hiperestimulação das glândulas adrenais, levando à sua hipertrofia bilateral.^{52,53}

Foi ainda realizada uma ecocardiografia que revelou uma endocardiose da válvula mitral com regurgitação moderada e da válvula tricúspide com regurgitação leve. Devido a classificação em estágio B2, foi iniciada medicação cardíaca. Com a realização de um eletrocardiograma foi também possível detetar a presença de fibrilhação atrial (que pode ocorrer devido à presença de endocardiose). Estas alterações cardíacas podem ou não estar relacionadas com a presença de HAC. Podem ser apenas alterações associadas ao processo de envelhecimento normal dos animais, uma vez que a endocardiose valvular é um processo degenerativo. O “Edgar” chegou a revelar uma melhoria significativa no ritmo e frequência cardíaca após a iniciação da medicação cardíaca.

Os testes endócrinos são muito úteis no processo de diagnóstico do HAC. Neste caso, foi realizado um TSDBD. Este é um teste de *screening*, pois permite diagnosticar a presença de HAC, mas pode também diferenciar a causa do mesmo.⁵² Com os valores obtidos neste teste, foi possível confirmar a presença desta doença, no entanto não foi possível diagnosticar a sua etiologia.

Por este motivo, foi realizada uma TAC craniana. Nesta TAC foi possível a observação de uma massa hipofisária, chegando ao diagnóstico definitivo de HAC-HD.⁵³

Nesta altura, o “Edgar” já demonstrava sinais clínicos que poderão ter sido consequência da presença desta massa hipofisária. Os sinais clínicos do sistema nervoso central inicialmente observados nestes animais incluem letargia, prostração e depressão. Estes podem evoluir para anorexia, episódios de agitação, desorientação e convulsões.^{51,52,53,98} A presença destes sinais clínicos na evolução do “Edgar” juntamente com as alterações cardíacas levaram a que este animal não tenha apresentado melhoria do quadro clínico, culminando na sua morte na manhã de dia 27 de janeiro de 2017.

Conclusão

O HAC é uma doença endócrina que surge como consequência das elevadas concentrações de cortisol. É uma doença com sinais clínicos inespecíficos que podem ser muitas vezes confundidos pelos proprietários dos animais como parte do envelhecimento normal dos mesmos. É uma doença que acomete maioritariamente animais mais velhos. O facto da sua presença muitas vezes se acompanhar pela presença de outras doenças pode dificultar o seu diagnóstico e consequentemente o seu tratamento. O diagnóstico do HAC é baseado nos sinais clínicos do animal, análises laboratoriais, exames imagiológicos e testes funcionais endócrinos. O HAC é uma doença que não tem cura e cujo tratamento pode ser médico ou cirúrgico. A escolha do tema da monografia teve por base o interesse da autora não só pela área de endocrinologia, como pelo hiperadrenocorticismismo. A concretização desta monografia permitiu à autora uma percepção da importância do diagnóstico na prática clínica.

A realização do estágio curricular foi muito vantajosa uma vez que permitiu a aquisição e consolidação de conhecimentos práticos e teóricos sobre a medicina veterinária. Permitiu ainda o desenvolvimento de uma mente crítica e aberta ao conhecimento e à constante pesquisa que a futura profissão requer. Foi muito enriquecedor fazer parte de uma equipa médica tão profissional e empenhada, não só no bem-estar e recuperação dos animais, como na manutenção de um bom ambiente de trabalho.

Bibliografia

- 1 - Day, MJ; Horzinek, MC; Schultz, RD; Squires, RA (2016) WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*. 57:1 p. E1–E45. doi: 10.1111/jsap.2_12431.
- 2 - Decreto-Lei nº 314/2003 de 17 de dezembro. Diário da República nº 290/03 –I Série A. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa
- 3 - DGAV Portaria n.º 264/2013 de 16 de agosto. Diário da República n.º 157/2013 - I Série. Ministérios das Finanças, da Administração Interna e da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território. Lisboa
- 4 - Saúde Animal | Virbac Portugal Disponível em: <https://pt.virbac.com/cao/produtos-cao/vacinas/canileish.html> [Consultado dia 26/5/2017].
- 5 - LetiFend®: vacuna contra la Leishmaniosis canina | Salud Animal | Laboratorios LETI Disponível em: https://saludanimal.leti.com/es/letifend-vacuna-contr-la-leishmaniosis-canina_3944 [Consultado dia 26/5/2017].
- 6 - Decreto-Lei n.º 313/2003 de 17 de Dezembro. Diário da República n.º 290/2003 - I Série Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.
- 7 - Watson, PJ (2014) The Exocrine Pancreas. In *Small Animal Internal Medicine* 5th. ed. Nelson, RW; Couto, CG St. Louis, Missouri : Elsevier Mosby, . ISBN 978-0-323-08682-0. p. 598–628.
- 8 - Washabau, RJ (2013) Pancreas. In *Canine and Feline Gastroenterology* 2nd. ed. Washabau, RJ; Day, MJ Saint Louis, Missouri : Elsevier Saunders, . ISBN 978-1-4160-3661-6. p. 799–848.
- 9 - Xenoulis, PG (2015) Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*. 56:1 p. 13–26. doi: 10.1111/jsap.12274.
- 10 - Steiner, JM; Williams, DA (1999) Feline Exocrine Pancreatic Disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 29:2 p. 551–575. doi: 10.1016/S0195-5616(99)50034-X.
- 11 - Whittemore, JC; Campbell, VL (2005) Canine and Feline Pancreatitis. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. 7:10 p. 766–776.
- 12 - Weatheron, LK; Streeter, EM (2009) Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995-2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 19:6 p. 617–622. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00483.x.
- 13 - Sedlacek, HS; Ramsey, DS; Boucher, JF; Eagleson, JS; Conder, GA; Clemence, RG (2008) Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 31:6 p. 533–537. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00991.x.
- 14 - Côté, E. (2014) Chronic Kidney Disease, Overt («Symptomatic»). In *Clinical Veterinary Advisor: Dogs and Cats* 3th. ed. Langston, CE; Eatroff, A. St. Louis, Missouri :

Elsevier Mosby, . ISBN 0323240747. p. 188–190.

15 - Nelson, RW; Couto, CG (2014) Acute and Chronic Renal Failure. In *Small Animal Internal Medicine* 5th. ed. DiBartola, SP; Westropp, JL St. Louis, Missouri : Elsevier Mosby, . ISBN 978-0-323-08682-0. p. 663–679.

16 - International Renal Interest Society. (2016). IRIS Staging of CKD (modified 2015). Elanco Animal Health. Pp. 1-9. Acedido a 2017-06-27.

17 - DeCamp, CE; Johnston, SA; Déjardin, LM; Schaefer, SL (2016) Fractures. In *Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair* 5th. ed. DeCamp, CE; Johnston, SA; Déjardin, LM; Schaefer, SL St. Louis, Missouri : Elsevier, . ISBN 978-1-4377-2364-9. p. 42–152.

18 - Johnson, AL (2013) Fundamentals of Orthopedic Surgery and Fracture Management. In *Small Animal Surgery* 4th. ed. Fossum, TW Saint Louis, Missouri : Elsevier Mosby, . ISBN 9780323100793. p. 1033–1105.

19 - Greene, CE (2012) Leishmaniasis. In *Infectious Diseases of the Dog and Cat* 4th. ed. Greene, CE St. Louis, Missouri : Elsevier, . ISBN 978-1-4160-6130-4. p. 734–749.

20 - Solano-Gallego, L.; Miró, G.; Koutinas, A.; Cardoso, L.; Pennisi, MG; Ferrer, L.; Bourdeau, P.; Oliva, G.; Baneth, G. (2011) LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & Vectors*. 4:86 p. 1–16. doi: 10.1186/1756-3305-4-86.

21 - Campino, L.; Maia, C. (2010) Epidemiologia das leishmanioses em Portugal. *Acta Medica Portuguesa*. 23:5 p. 859–864.

22 - Miró, G.; Oliva, G.; Cruz, I.; Cañavate, C.; Mortarino, M.; Vischer, C.; Bianciardi, P. (2009) Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Veterinary Dermatology*. 20:5–6 p. 397–404. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00824.x.

23 - Oliva, G.; Roura, X.; Crotti, A.; Maroli, M.; Castagnaro, M.; Gradoni, L.; Lubas, G.; Paltrinieri, S.; Zatelli, A.; Zini, E. (2010) Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 236:11 p. 1192–1198. doi: 10.2460/javma.236.11.1192.

24 - North, SM; Banks, TA (2009) Tumours of the urogenital tract. In *Small Animal Oncology: An Introduction* 1st. ed. North, Susan M.; Banks, Tania Ann London : Elsevier Saunders, . ISBN 978-0-7020-2800-7. p. 151–172.

25 - Argyle, DJ; Turek, MM; MacDonald, V. (2008) Canine and feline Mammary Tumors. In *Decision Making in Small Animal Oncology* 1st. ed. Argyle, DJ; Brearley, MJ; Turek, MM Ames, Iowa : Wiley Blackwell, . ISBN 978-0-8138-2275-4. p. 327–335.

26 - Murphy, S. (2008) Mammary tumours in dogs and cats. In *Practice*. 30:1 p. 334–339. doi: 10.1136/inpract.30.6.334.

27 - Overley, B.; Shofer, FS; Goldschmidt, MH; Sherer, D.; Sorenmo, KU (2005) Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 19:4 p. 560–563. doi: 10.1892/0891-6640(2005)19[560:ABOAFM]2.0.CO;2.

28 - Hayes, AA; Mooney, S. (1985) Feline mammary tumors. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 15:3 p. 513–520. doi: 10.1016/S0195-5616(85)50054-6.

29 - Sorenmo, KU; Worley, DR; Goldschmidt, MH (2013) Tumors of the Mammary Gland. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* 5th. ed. Withrow, Stephen J.; Vail, David M.; Page, Rodney L. St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, . ISBN 978-1-4377-2362-5. p. 538–556.

30 - Kunkle, G.; Halliwell, R. (2003) Flea allergy and flea control. In *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology* 2th. ed. Foster, AP; Foil, CS Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, . ISBN 0-905214-58-7. p. 137–145.

31 - Lam, A.; Yu, A. (2009) Overview of flea allergy dermatitis. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. 31:5 p. E1–E10.

32 - Stades, FC; Wyman, M.; Boevé, MH; Neumann, W.; Spiess, B. (2007) Clinical and Differential Diagnostic Procedures. In *Ophthalmology for the Veterinary Practitioner* 2th. ed. Stades, FC; Wyman, M.; Boevé, MH; Neumann, W.; Spiess, B. Hannover : Schlütersche, . ISBN 978-3-89993-011-5. p. 5–18.

33 - Stades, FC; Wyman, M.; Boevé, MH; Neumann, W.; Spiess, B. (2007) Clinical Conjunctiva and Nictating Membrane. In *Ophthalmology for the Veterinary Practitioner* 2th. ed. Stades, FC; Wyman, M.; Boevé, MH; Neumann, W.; Spiess, B. Hannover : Schlütersche, . ISBN 978-3-89993-011-5. p. 105–123.

34 - Stiles, J. (2013) Feline Ophthalmology. In *Veterinary Ophthalmology* 5th. ed. Gelatt, KN; Gilger, BC; Kern, TJ Chicester, UK : Wiley-Blackwell, . ISBN 978-0-4709-6040-0. p. 1477–1559.

35 - Hendrix, DVH (2013) Diseases and Surgery of the Canine Conjunctiva and Nictitating Membrane. In *Veterinary Ophthalmology* 5th. ed. Gelatt, KN; Gilger, BC; Kern, TJ Chicester, UK : Wiley-Blackwell, . ISBN 978-0-4709-6040-0. p. 945–975.

36 - Davidson, AP (2014) Female and Male Infertility and Subfertility. In *Small Animal Internal Medicine* 5th. ed. Nelson, RW; Couto, CG St. Louis, Missouri : Elsevier Mosby, . ISBN 978-0-323-08682-0. p. 951–965.

37 - Graves, TK (2006) Diseases of the Ovaries and Uterus. In *Manual of Small Animal Practice* 3th. ed. Birchard, SJ; Sherding, RG St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, . ISBN 978-0-7216-0422-0. p. 982–991.

38 - Hawkins, EC (2014) Disorders of the Pulmonary Parenchyma and Vasculature. In *Small Animal Internal Medicine* 5th. ed. Nelson, RW; Couto, CG St. Louis, Missouri : Elsevier Mosby, . ISBN 978-0-323-08682-0. p. 316–336.

39 - Elliott, P. - Pneumonia in a Dog or Cat. *Petful*. . Disponível em: <https://www.petful.com/pet-health/pneumonia-dog-cat/>

40 - Taylor, SM (2014) Seizures and other Proximal Events. In *Small Animal Internal Medicine* 5th. ed. Nelson, RW; Couto, CG St. Louis, Missouri : Elsevier Mosby, . ISBN 978-0-323-08682-0. p. 1016–1027.

- 41 - Charalambous, M.; Brodbelt, D.; Volk, HA (2014) Treatment in canine epilepsy-a systematic review. *BMC veterinary research*. 10:1 p. 1–24. doi: 10.1186/s12917-014-0257-9.
- 42 - Ware, WA (2014) Acquired Valvular and Endocardial Disease. In *Small Animal Internal Medicine* 5th. ed. Nelson, RW; Couto, CG St. Louis, Missouri : Elsevier Mosby, . ISBN 978-0-323-08682-0. p. 115–129.
- 43 - Boswood, A. - Chronic Valvular Disease in Dogs. *NAVCC Clinician's Brief*. December p. 17–21.
- 44 - Atkins, C.; Bonagura, J.; Ettinger, S.; Fox, P.; Gordon, S.; Haggstrom, J.; Hamlin, R.; Keene, B.; Luis-Fuentes, V.; Stepien, R. (2009) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23:6 p. 1142–1150. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x.
- 45 - Mooney, CT (2012) Canine Hyperthyroidism. In *BSAVA Manual of Small Animal Endocrinology* 4th. ed. Mooney, CT; Peterson, ME Gloucester : BSAVA, . ISBN 978-1-905319-28-2. p. 86–91.
- 46 - Mooney, CT; Peterson, ME (2012) Feline Hyperthyroidism. In *BSAVA Manual of Small Animal Endocrinology* 4th. ed. Mooney, CT; Peterson, ME Gloucester : BSAVA, . ISBN 978-1-905319-28-2. p. 92–110.
- 47 - Scott-moncrieff, JC (2015) Feline Hyperthyroidism. In *Canine and Feline Endocrinology* 4th. ed. Feldman, EC; Nelson, ER; Reusch, C.; Scott-Moncrieff, JC; Behrend, E. St. Louis, Missouri : Elsevier, . ISBN 978-1-4557-4456-5. p. 136–195.
- 48 - Merola, V. - Anticoagulant rodenticides: Deadly for pests, dangerous for pets. *Clinician's Brief*. October p. 716–722. ISSN 87507943.
- 49 - Dunayer, E. (2011) Rodenticides. In *Small Animal Toxicology Essentials* 1st. ed. Poppenga, RH; Gwaltney-Brant, S. Danvers : Wiley-Blackwell, . ISBN 978-0-8138-1538-1. p. 117–126.
- 50 - Galac, S.; Reusch, CE; Kooistra, HS; Rijnberk, A. (2010) Adrenal. In *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* 2th. ed. Kooistra, HS; Rijnberk, A. Hannover : Schlütersche, . ISBN 978-3-89993-058-0. p. 93–154.
- 51 - Herrtage, ME; Ramsey, IK (2012) Canine hyperadrenocorticism. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* 4th. ed. Mooney, CT; Peterson, ME Gloucester : British Small Animal Veterinary Association, . ISBN 978-1-905319-28-2. p. 167–189.
- 52 - Melián, C.; Pérez-Alenza, D. (2016) Hyperadrenocorticism in Dogs. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of The Dog and The Cat* 8th. ed. Ettinger, SJ; Côté, E.; Feldman, EC St. Louis, Missouri : Elsevier, . ISBN 9780323312394. p. 4345–4389.
- 53 - Behrend, E. (2015) Canine Hyperadrenocorticism. In *Canine and Feline Endocrinology* 4th. ed. Feldman, EC; Nelson, RW; Reusch, C.; Scott-Moncrieff, JC; Behrend, E. St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, . ISBN 978-1-4557-4456-5. p. 377–451.
- 54 - Christopoulos, S.; Bourdeau, I.; Lacroix, A. (2005) Clinical and Subclinical ACTH-Independent Macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Hormone*

Research. 64:3 p. 119–131. doi: 10.1159/000088818.

55 - Greco, DS; Peterson, ME; Davidson, AP; Feldman, EC; Komurek, K. (1999) Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 214:9 p. 1349–1353.

56 - Galac, S.; Kars, VJ; Voorhout, G.; Mol, JA; Kooistra, HS (2008) ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: A case report. *The Veterinary Journal*. 177:1 p. 141–143. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.04.008.

57 - Greco, DS; Stabenfeldt, GH (2013) Endocrine Glands and Their Function. In *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* 5th. ed. Klein, BG St. Louis, Missouri 63043 : Elsevier, . ISBN 978-1-4377-2361-8. p. 374–407.

58 - Koning, HE; Liebich, HG (2004) Endocrine glands (glandulae endocrinae). In *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals* 1st. ed. Koning, HE; Liebich, HG Kempten, Germany : Schattauer, . ISBN 3-7945-2101-3. p. 537–546.

59 - Dyce, KM; Sack, WO; Wensing, CJG (2010) The Endocrine Glands. In *Textbook of Veterinary Anatomy* 4th. ed. Dyce, KM; Sack, WO; Wensing, CJG St. Louis, Missouri 63043 : Saunders Elsevier, . ISBN 978-1-4160-6607-1. p. 216–222.

60 - Koning, HE; Liebich, HG; Cervený, C. (2004) Nervous system (systema nervosum). In *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals* 1st. ed. Koning, HE; Liebich, HG Kempten, Germany : Schattauer, . ISBN 3-7945-2101-3. p. 465–536.

61 - Greco, DS; Stabenfeldt, GH (2013) The Endocrine System. In *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* 5th. ed. Klein, BG St. Louis, Missouri : Elsevier, . ISBN 978-1-4377-2361-8. p. 359–373.

62 - Aspinall, V.; Capello, M. (2015) Endocrine System. In *Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology Textbook* 3rd. ed. Aspinall, V.; Capello, M. St. Louis, Missouri : Elsevier, . ISBN 978-0-7020-5735-9. p. 73–78.

63 - Junqueira, LC; Carneiro, J. (2013) Glândulas Endócrinas. In *Histologia Básica Texto e Atlas* 12ed. ed. Junqueira, LC; Carneiro, J. Rio de Janeiro : Guanabara koogan, . ISBN 978-85-277-2311-4. p. 385–409.

64 - Bacha, WJ; Bacha, LM (2012) Endocrine System. In *Color Atlas of Veterinary Histology* 3rd. ed. Bacha, WJ; Bacha, LM West Sussex, UK : Wiley-Blackwell, . ISBN 978-0-4709-5851-3. p. 211–223.

65 - Meij, BP; Kooistra, HS; Rijnberk, A. (2010) Hypothalamus-Pituitary System. In *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* 2th. ed. Kooistra, HS; Rijnberk, A. Hannover : Schlütersche, . ISBN 978-3-89993-058-0. p. 13–54.

66 - Mattoon, JS; Berry, CR; Nylan, TG (2015) Abdominal Ultrasound Scanning Techniques. In *Small Animal Diagnostic Ultrasound* 3rd. ed. Mattoon, JS; Nylan, TG St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, . ISBN 978-1-4160-4867-1. p. 94–127.

67 - Goff, JP (2015) The Endocrine System. In *Duke's Physiology of Domestic Animals* 13th. ed. Reece, WO West Sussex, UK : Wiley Blackwell, . ISBN 978-1-118-50139-9. p. 617–

653.

68 - Kooistra, HS; Greven, SH; Mol, JA; Rijnberk, A. (1994) Pulsatile secretion of alfa-MSH and the differential effects of dexamethasone and haloperidol on the secretion of alfa-MSH and ACTH in dogs. *Journal of Endocrinology*. 152: p. 113–121.

69 - Sherwood, L.; Klandorf, H.; Yancey, PH (2013) Endocrine Systems. In *Animal Physiology From Genes to Organisms* 2th. ed. Sherwood, L.; Klandorf, H.; Yancey, PH Belmont, USA : Brooks/cole, . ISBN 978-0-8400-6865-1. p. 268–334.

70 - Ramsey, IK (2010) Trilostane in Dogs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 40:2 p. 269–283. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.10.008.

71 - Sieber-Ruckstuhl, NS; Boretti, FS; Wenger, M.; Maser-Gluth, C.; Reusch, CE (2006) Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen and endogenous ACTH concentrations in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Domestic Animal Endocrinology*. 31:1 p. 63–75. doi: 10.1016/j.domaniend.2005.09.004.

72 - Javadi, S.; Kooistra, HS; Mol, JA; Boer, P.; Boer, WH; Rijnberk, A. (2003) Plasma aldosterone concentrations and plasma renin activity in healthy dogs and dogs with hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*. 153:17 p. 521–525.

73 - Kooistra, HS; Galac, S. (2010) Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 40:2 p. 259–267. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.10.002.

74 - Peterson, ME (2007) Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 22:1 p. 2–11. doi: 10.1053/j.ctsap.2007.02.007.

75 - Nelson, RW; Couto, CG (2014) Disorders of the Adrenal Gland. In *Small Animal Internal Medicine* 5th. ed. Nelson, RW St. Louis, Missouri : Elsevier Mosby, . ISBN 978-0-323-08682-0. p. 824–862.

76 - Galac, S.; Kool, MMJ; Naan, EC; Daminet, S.; Mol, JA; Kooistra, HS (2010) Expression of the ACTH receptor, steroidogenic acute regulatory protein, and steroidogenic enzymes in canine cortisol-secreting adrenocortical tumors. *Domestic Animal Endocrinology*. 39:4 p. 259–267. doi: 10.1016/j.domaniend.2010.07.001.

77 - Juodžiukyniene, N.; Aniulienė, A.; Sabeckienė, J.; Valančiute, A. (2014) The histopathological evaluation of dogs adrenal glands. *Veterinarija ir Zootechnika*. 66:88 p. 12–19.

78 - Galac, S.; Kooistra, HS; Voorhout, G.; Ingh, TSGAM Van Den; Mol, JA; Berg, G. Van Den; Meij, BP (2005) Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domestic Animal Endocrinology*. 28:3 p. 338–348. doi: 10.1016/j.domaniend.2004.11.001.

79 - Scott-moncrieff, JC; Archer, T.; Fright, B. - Cushing's Disease. *Clinician's Brief*. p. 1–12.

80 - Ramsey, I.; Ristic, J. (2007) Diagnosis of Canine Hyperadrenocorticism. *In Practice*. 29:8 p. 446–454. doi: 10.1016/S0195-5616(01)50009-1.

- 81 - Schotanus, BA; Meij, BP; Vos, IHC; Kooistra, HS; Everts, ME (2006) Na⁺, K⁺-ATPase content in skeletal muscle of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Domestic Animal Endocrinology*. 30:4 p. 320–332. doi: 10.1016/j.domaniend.2005.08.004.
- 82 - Kunkle, GA - Cutaneous Manifestations of Canine Hyperadrenocorticism—Exogenous or Endogenous. *Clinician's Brief*. Julho p. 59–60.
- 83 - Frank, LA (2006) Comparative dermatology-canine endocrine dermatoses. *Clinics in Dermatology*. 24:4 p. 317–325. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.04.007.
- 84 - Faure, A. - Les Corticoides en Dermatologie Canine: Mécanismes et Aspects Cliniques des Effets Secondaires Cutanés. [S.l.] : École Nationale Vétérinaire de Lyon,
- 85 - Blois, SL; Caron, I.; Mitchell, C. (2009) Diagnosis and outcome of a dog with iatrogenic hyperadrenocorticism and secondary pulmonary mineralization. *Canadian Veterinary Journal*. 50:4 p. 397–400.
- 86 - Nichols, R. (1997) Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 27:2 p. 309–320. doi: 10.1016/S0195-5616(97)50034-9.
- 87 - Goy-Thollot, I.; Péchereau, D.; Kéroack, S.; Dezempte, JC; Bonnet, JM (2002) Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *The Journal of small animal practice*. 43:11 p. 489–492.
- 88 - Martínez, NI; Panciera, DL; Abbott, JA; Ward, DL (2005) Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism. Pressor sensitivity in dogs with hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*. 78:1 p. 25–31. doi: 10.1016/j.rvsc.2004.05.004.
- 89 - Smets, PMY; Lefebvre, HP; Meij, BP; Croubels, S.; Meyer, E.; Maele, I. Van de; Daminet, S. (2012) Long-Term Follow-Up of Renal Function in Dogs after Treatment for ACTH-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26:3 p. 565–573. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00915.x.
- 90 - Briend-Marchal, AC - Gestion médicale périopératoire et anesthésie du chien lors de surrenalectomie dans le cas d'une tumeur corticosurrénalienne: étude bibliographique. [S.l.] : Université Paul-Sabatier de Toulouse,
- 91 - Joubert, E. - Modifications Biologiques Induites Par L ' Hypercorticisme Chez Le Chien. [S.l.] : Université Paul-Sabatier de Toulouse,
- 92 - Jacoby, RC; Owings, JT; Ortega, T.; Gosselin, R.; Feldman, EC (2001) Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome. *Archives of surgery*. 136:9 p. 1003–1007. doi: 10.1001/archsurg.136.9.1003.ABSTRACT.
- 93 - Pace, SL; Creevy, KE; Krimer, PM; Brainard, BM (2013) Assessment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27:5 p. 1113–1120. doi: 10.1111/jvim.12159.

94 - O'Carroll, RE; Conway, S.; Ryman, A.; Prentice, N. (2013) Effect of Canine Hyperadrenocorticism on Coagulation Parameters. *Journal of veterinary internal medicine*. 27:4 p. 2017–211. doi: 10.1111/jvim.12005.

95 - Klose, TC; Creevy, KE; Brainard, BM (2011) Evaluation of coagulation status in dogs with naturally occurring canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 21:6 p. 625–632. doi: 10.1111/j.1476-4431.2011.00696.x.

96 - Park, FM; Blois, SL; Abrams-Ogg, ACG; Wood, RD; Allen, DG; Nykamp, SG; Downie, A. (2013) Hypercoagulability and ACTH-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27:5 p. 1136–1142. doi: 10.1111/jvim.12162.

97 - Forrester, SD; Troy, GC; Dalton, MN; Huffman, JW; Holtzman, G. (1999) Retrospective Evaluation of Urinary Tract Infection in 42 Dogs with Hyperadrenocorticism or Diabetes Mellitus or Both. *Journal of veterinary internal medicine*. 13:6 p. 557–560.

98 - Kintzer, PP; Peterson, ME (2006) Diseases of the Adrenal Gland. In *Saunders Manual of Small Animal Practice* 3th. ed. Birchard, SJ; Sherding, RG St. Louis, Missouri : Saunders Elsevier, . ISBN 9780721604220. p. 357–375.

99 - Blatter, MFC; Prado, B. Del; Miceli, DD; Gomez, N.; Ivanic, J.; Tollo, B. Di; Gallelli, MF; Castillo, VA (2012) Interleukin-6 and insulin increase and nitric oxide and adiponectin decrease in blind dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*. 93:3 p. 1195–1202. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.02.003.

100 - Blatter, MFC; Prado, A. Del; Gallelli, MF; D'Anna, E.; Ivanic, J.; Esarte, M.; Miceli, DD; Gómez, NV; Castillo, VA (2012) Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. *Research in Veterinary Science*. 92:3 p. 387–392. doi: 10.1016/j.rvsc.2011.04.017.

101 - Plummer, CE; Specht, A.; Gelatt, KN (2007) Ocular manifestations of endocrine disease. *Compendium Continuing Education for the Practising Veterinarian*. 29:12 p. 733–743. doi: 10.1016/B978-1-56053-442-6.50036-X.

102 - Reusch, CE (1995) Hyperadrenocorticism. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine volume 2* 6th. ed. Ettinger, SJ; Feldman, EC Philadelphia : Elsevier Saunders, . p. 1592–1612.

103 - Kooistra, HS; Rijnberk, A. (2010) Algorithms. In *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* 2th. ed. Kooistra, HS; Rijnberk, A. Hannover : Elsevier, . ISBN 978-3-89993-058-0. p. 323–332.

104 - Gallagher, A. - Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinician's Brief*. November p. 59–63.

105 - Schwarz, T.; Störk, CK; Mellor, D.; Sullivan, M. (2000) Osteopenia and other radiographic signs in canine hyperadrenocorticism. *The Journal of small animal practice*. 41:11 p. 491–495.

106 - Hoerauf, A.; Reusch, C. (1999) Ultrasonographic characteristics of both adrenal

glands in 15 dogs with functional adrenocortical tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 35:3 p. 193–199. doi: 10.5326/15473317-35-3-193.

107 - Anjou, MA (2013) Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. In *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* 6th. ed. Thrall, DE St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, . ISBN 978-1-4557-0364-7. p. 50–73.

108 - Vlugt-Meijer, RHVD; Meij, BP; Ingh, TSGM Van Den; Rijnberk, A.; Voorhout, G. (2009) Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 17:6 p. 773–780. doi: 10.1892/0891-6640(2003)017<0773:DCTOTP>2.3.CO;2.

109 - Behrend, EH; Kooistra, HS; Nelson, R.; Reusch, CE; Scott-Moncrieff, JC (2013) Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27:1 p. 1292–1304.

110 - Bennett, A.; Hayssen, V. (2010) Measuring cortisol in hair and saliva from dogs: Coat color and pigment differences. *Domestic Animal Endocrinology*. 39:3 p. 171–180. doi: 10.1016/j.domaniend.2010.04.003.

111 - Mesarcova, L.; Kottferova, J.; Skurkova, L.; Leskova, L.; Kmecova, N. (2017) Analysis of cortisol in dog hair - a potential biomarker of chronic stress: A review. *Veterinarni Medicina*. 62:7 p. 363–376. doi: 10.17221/19/2017-VETMED.

112 - Ouschan, C.; Kuchar, A.; Möstl, E. (2013) Measurement of cortisol in dog hair: A noninvasive tool for the diagnosis of hypercortisolism. *Veterinary Dermatology*. 24:4 p. 428–431. doi: 10.1111/vde.12043.

113 - Corradini, S.; Accorsi, PA; Boari, A.; Beghelli, V.; Mattioli, M.; Famigli-Bergamini, P.; Fracassi, F. (2013) Evaluation of hair cortisol in the diagnosis of hypercortisolism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27:5 p. 1268–1272. doi: 10.1111/jvim.12135.

114 - Lane, LV; Rizzi, TE - Low-Dose Dexamethasone Suppression Testing for Hyperadrenocorticism. *Consultant on call*. October p. 69–73.

115 - Ristic, JME; Ramsey, IK; Heath, FM; Evans, HJ; Herrtage, ME (2002) The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Journal of veterinary internal medicine*. 16:4 p. 433–439. doi: 10.1892/0891-6640(2002)016<0433:TUOITD>2.3.CO;2.

116 - Benitah, N.; Feldman, EC; Kass, PH; Nelson, RW (2005) Evaluation of serum 17-hydroxyprogesterone concentration after administration of ACTH in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 227:7 p. 1095–1101. doi: 10.2460/javma.2005.227.1095.

117 - Behrend, EN; Kemppainen, RJ; Boozer, A. L.; Whitley, EM; Smith, AN; Busch, KA (2005) Serum 17-alpha-hydroxyprogesterone and corticosterone concentrations in dogs with nonadrenal neoplasia and dogs with suspected hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 227:11 p. 1762–1767. doi: 10.2460/javma.2005.227.1762.

- 118 - Vaessen, MMAR; Kooistra, HS; Mol, JA; Rijnberk, A. (2004) Urinary corticoid : creatinine ratios in healthy pet dogs after oral low-dose dexamethasone suppression tests. *Veterinary Rec.* 155: p. 518–521.
- 119 - Teshima, T.; Matsumoto, H.; Kumagai, T.; Kurano, M.; Koyama, H. (2014) Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms in canine adrenal glands treated with trilostane. *Veterinary Journal.* 200:3 p. 452–455. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.03.022.
- 120 - Schermerhorn, T. - Mitotane & Trilostane. *NAVC Clinician's Brief.* Julho p. 19–21.
- 121 - Vetoryl (Trilostane) Capsules Package Insert, atual. 2015. Disponível em: <http://www.dechra-us.com/products/dog/vetoryl> [Consultado dia 5/12/2017].
- 122 - Behrend, EN - Trilostane. *Plumb's Therapeutics Brief / Clinician's Brief.* November p. 14–16. Disponível em: <https://www.cliniciansbrief.com/article/trilostane>
- 123 - Arenas, C.; Melián, C.; Pérez-Alenza, MD (2013) Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: Twice daily versus once daily. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 27:6 p. 1478–1485. doi: 10.1111/jvim.12207.
- 124 - Bonadio, CM; Feldman, EC; Cohen, TA; Kass, PH (2014) Comparison of Adrenocorticotrophic Hormone Stimulation Test Results Started 2 versus 4 Hours after Trilostane Administration in Dogs with Naturally Occurring Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 28:4 p. 1239–1243. doi: 10.1111/jvim.12357.
- 125 - Midence, JN; Drobatz, KJ; Hess, RS (2015) Cortisol Concentrations in Well-Regulated Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine - ACVIM.* 29:6 p. 1529–1533. doi: 10.1111/jvim.13615.
- 126 - Brown, CG; Graves, TK (2007) Hyperadrenocorticism: treating dogs. *Compendium Continuing Education for the Practising Veterinarian.* 29:3 p. 132–145.
- 127 - Arenas, C.; Melián, C.; Pérez-Alenza, MD (2014) Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: A comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 28:2 p. 473–480. doi: 10.1111/jvim.12303.
- 128 - Fleseriu, M.; Petersenn, S. (2013) New avenues in the medical treatment of Cushing's disease: Corticotroph tumor targeted therapy. *Journal of Neuro-Oncology.* 114:1 p. 1–11. doi: 10.1007/s11060-013-1151-1.
- 129 - Praw, SS; Heaney, AP (2009) Medical treatment of Cushing's disease: Overview and recent findings. *International Journal of General Medicine.* 2: p. 209–217.
- 130 - Giraldi, FP; Ambrogio, AG; Andrioli, M.; Sanguin, F.; Karamouzis, I.; Corsello, SM; Scaroni, C.; Arvat, E.; Pontercorvi, A.; Cavagnini, F. (2012) Potential Role for Retinoic Acid in Patients with Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 97:10 p. 3577–3583. doi: 10.1210/jc.2012-2328.
- 131 - Castillo, V.; Theodoropoulou, M.; Stalla, J.; Gallelli, MF; Fernanda Cabrera-Blatter, M.; Haedo, MR; Labeur, M.; Schmid, HA; Stalla, GK; Arzt, E. (2011) Effect of SOM230

(Pasireotide) on Corticotropic Cells: Action in Dogs with Cushing's Disease. *Neuroendocrinology*. 94:2 p. 124–136. doi: 10.1159/000327429.

132 - Hanson, JM; Teske, E.; Voorhout, G.; Galac, S.; Kooistra, HS; Meij, BP (2007) Prognostic factors for outcome after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of neurosurgery*. 107:4 p. 830–840. doi: 10.3171/JNS-07/10/0830.

133 - Birchard, SJ (2003) Adrenalectomy. In *Textbook of Small Animal Surgery* 3rd. ed. Slatter, D. Philadelphia : Saunders, . ISBN 0721686079. p. 1694–1700.

134 - Rosin, E.; Uphoff, TS; Schultz-Darken, NJ; Collins, MT (1993) Cefazolin antibacterial activity and concentrations in serum and the surgical wound in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 54:8 p. 1317–1321.

135 - Barrera, Jessica S.; Bernard, Fabrice; Ehrhart, E. J.; Withrow, Stephen J.; Monnet, Eric (2013) Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 242:12 p. 1715–21. doi: 10.2460/javma.242.12.1715.

136 - Zwingenberger, AL; Pollard, RE; Taylor, SL; Chen, RX; Nunley, J.; Kent, MS (2016) Perfusion and Volume Response of Canine Brain Tumors to Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine - ACVIM*. 30:3 p. 827–835. doi: 10.1111/jvim.13945.